



Année 2022

Thèse N° 040/22

# Evaluation rétrospective de la consommation des antibiotiques de derniers recours au sien de l'hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès.

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/02/2022

PAR

MME. HAJJAR EL MOUFID

Née le 16/06/1996 à MEKNES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

**MOTS-CLES :**

Consommation antibiotiques critiques – derniers recours – dose définie journalière/  
1000 Journées d'Hospitalisation – infection nosocomiale – résistance bactérienne.

**JURY :**

- |  |            |
|--|------------|
| M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....                 | PRESIDENT  |
| Professeur de Médecine interne                 |            |
| M. EL KARTOUTI ABDESLAM.....                   | RAPPORTEUR |
| Professeur de Pharmacie clinique               |            |
| M. LAOUTID JAOUAD.....                         | } JUGES    |
| Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation     |            |
| M. SBITI MOHAMMED.....                         |            |
| Professeur agrégé de Microbiologie – Virologie |            |

# PLAN

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>12</b>
I.    TYPE, LIEU ET PERIODE D'ETUDE.....	13
II.   METHODOLOGIE .....	13
1. <i>Recueil des données</i> .....	15
2. <i>L'analyse des données</i> .....	16
<b>RESULTATS</b> .....	<b>17</b>
I.    LA REPARTITION DES SERVICES HOSPITALIERS EN SECTEURS D'ACTIVITES .....	18
II.   LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES CRITIQUES EN DDJ/1000JH .....	18
1. <i>L'analyse de la consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques critiques</i> .....	18
2. <i>L'analyse de la consommation par familles d'antibiotiques critiques</i> .....	19
3. <i>L'analyse de la consommation globale des antibiotiques critiques par secteurs d'activités</i> .....	21
4. <i>L'analyse de la consommation moyenne par familles antibiotiques critiques et par secteurs d'activité</i> 23	
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>26</b>
I.    LES INFECTIONS NOSOCOMIALES .....	27
1. <i>Définition</i> .....	27
2. <i>Facteurs de risques</i> .....	27
3. <i>Les sites des infections nosocomiales</i> .....	28
4. <i>Les principaux germes responsables d'infection nosocomiale</i> .....	28
5. <i>Mesures préventives</i> .....	28
a.  Maîtrise du risque infectieux lié aux procédures invasives .....	29
b.  Isolement.....	29
c.  Procédés de décontamination.....	30
II.   ANTIBIOTIQUES DE DERNIER RECOURS .....	30
1. <i>Définition d'antibiotiques</i> .....	30
2. <i>Antibiotiques critiques</i> .....	31
a.  Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes .....	31
b.  Antibiotiques de derniers recours.....	32
3. <i>Critères de choix initial de l'antibiotique</i> .....	33
a.  L'hôte.....	33
b.  L'antibiotique .....	33
c.  La bactérie .....	34
d.  Le site infecté .....	34
4. <i>Résistance bactérienne aux ATB</i> .....	35
a.  Définition .....	35
b.  Facteurs de risque .....	35
c.  Résistance naturelle .....	35
d.  Résistance acquise.....	36
e.  Mécanisme de la résistance .....	36
e.1-  L'inactivation de l'antibiotique .....	36
e.2-  Modification de la cible de l'antibiotique .....	36
e.3-  Réduction de la perméabilité à l'antibiotique .....	37
e.4-  Les pompes à efflux d'antibiotiques .....	37

f.	Conséquences pour l'individu et la société : .....	37
5.	<i>Bactéries multi résistantes BMR</i> .....	37
a.	Définition .....	37
b.	Mesures de lutte contre les bactéries multi-résistantes .....	38
b.1-	Identification des patients porteurs et/ou infectés .....	38
b.2-	Mesures d'hygiène et d'isolement .....	40
b.3-	Politique d'antibiothérapie .....	41
6.	<i>Les règles de bon usage des antibiotiques [47]</i> .....	42
a.	Recommandations concernant l'antibiothérapie curative .....	44
b.	Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques .....	45
c.	Cycling – Mixing .....	45
7.	<i>Le rôle des acteurs hospitaliers pour un bon usage des antibiotiques</i> .....	45
a.	Le laboratoire microbiologique .....	46
b.	La pharmacie .....	46
c.	Le service clinique .....	47
<b>DISCUSSION DES RESULTATS</b> .....		<b>48</b>
I.	ANALYSE DES RESULTATS .....	50
1.	<i>L'analyse de la consommation globale en antibiotiques critiques en nombre de DDJ/1000JH</i> .....	50
2.	<i>L'analyse de la consommation par familles d'antibiotiques critiques</i> .....	53
3.	<i>L'analyse de la consommation par familles d'antibiotiques critiques et par secteurs d'activités</i> .....	57
a.	Consommation des Céphalosporines de 3eme génération (C3G) .....	57
b.	Consommation des Fluoroquinolones .....	58
c.	Consommation des carbapénèmes .....	60
d.	Consommation des Aminoglycosides .....	61
e.	Consommation des polymixines (colimycine) .....	63
f.	Consommation des Glycopeptides .....	64
4.	<i>Analyse de la consommation globale des antibiotiques de dernier recours par molécule</i> .....	66
5.	<i>Analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule et par secteur d'activité</i> .....	68
a.	Analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de réanimation .....	69
b.	Analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de médecine .....	71
c.	Analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de chirurgie .....	72
6.	<i>Impact de la pandémie à coronavirus 2019 sur la consommation des antibiotiques</i> .....	74
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....		<b>78</b>
I.	STRATEGIE DE JUSTE UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES .....	79
1.	<i>Axe stratégique 1</i> .....	80
2.	<i>Axe stratégique 2</i> .....	80
3.	<i>Axe stratégique 3</i> .....	81
II.	L'AVIS DU REFERENT POUR LES ANTIBIOTIQUES CRITIQUES .....	81
1.	<i>Définition de la mesure</i> .....	81
III.	MESURES DE LUTTE CONTRE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES .....	82
1.	<i>La lutte au niveau individuel</i> .....	82
2.	<i>La lutte par les agents de santé et les pharmaciens</i> .....	82
3.	<i>La lutte par les responsables politiques [86.88]</i> .....	83
4.	<i>La lutte par le secteur agricole</i> .....	83
IV.	MESURES A ADOPTER ET A RENFORCER DANS NOTRE HOPITAL .....	84
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>85</b>
<b>RESUME</b> .....		<b>88</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

- ANSM** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- ATB** Antibiotique
- BK** Bacille de Koch
- BMR** Bactérie multi résistante
- BPCO** Broncho pneumopathie chronique obstructive
- C3G** Céphalosporines de 3ème Génération
- CMI** Concentrations minimales inhibitrices
- COVID-19** Coronavirus 2019
- CP** Comprimé
- CHRMT** Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville
- CHU** Centre hospitalier universitaire
- DDJ** Dose Définie Journalière
- DGS** Direction générale de la santé
- EBLSE** Les Entérobactéries productrices de Bêtalactamase à spectre élargi
- ECBU** Examen cytbactériologique des urines
- ES** Etablissements de santé
- ESR** Etablissements de santé régionale
- FAO** Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
- HAS** Haute Autorité de Santé
- HM** Hôpital Militaire
- HMIM** Hôpital militaire My Ismail de Meknès
- IMS** l'International Medical Statistics
- INJ** Injectable
- JH** Journée d'hospitalisation

- MDR** Multi–drug resistant bacteria
- OIE** Organisation mondiale pour la santé animale
- OMS** Organisation Mondiale de la Santé
- PAVM** Pneumonies acquises sous ventilation mécanique
- PCT** Procalcitonine
- PDR** Pan–drug resistant bacteria
- PNAS** Proceedings of the National Academy of Sciences
- RAISIN** Réseau d’Alerte d’Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
- SARM** Staphylocoque aureus résistant à la Méricilline
- SFM** Société Française de Microbiologie
- SPARES** Surveillance and Prevention of AntibioticRESistance
- XDR** Extensively–drug resistant bacteria

# LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** Services et secteurs d'activité.
- Tableau 2** la consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH
- Tableau 3** La consommation par familles d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH.
- Tableau 4** La consommation globale d'antibiotique critique par secteurs d'activité en DDJ/1000JH.
- Tableau 5** La consommation moyenne par familles antibiotiques critiques et par secteurs d'activités en DDJ/1000JH.
- Tableau 6** Comparaison de la consommation globale d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH
- Tableau 7** Comparaison de la consommation par familles d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH
- Tableau 8** Comparaison de la consommation des Céphalosporines de 3eme génération (C3G) par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Tableau 9** Comparaison de la consommation des fluoroquinolones par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Tableau 10** Comparaison de la Consommation des Carbapénèmes par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Tableau 11** Comparaison de la consommation des aminoglycosides par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Tableau 12** Comparaison de la consommation des polymixines par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Tableau 13** Comparaison de la consommation des glycopeptides par secteur d'activité en DDJ/1000JH

- Tableau14** Comparaison de la consommation globale des antibiotiques de dernier recours par molécule en DDJ/1000JH
- Tableau15** Comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de réanimation en DDJ/1000JH
- Tableau 16** Comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de médecine en DDJ/1000JH
- Tableau 17** Comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de chirurgie en DDJ/1000JH

# LISTE DES FIGURES

- Figure1** La consommation par familles d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH
- Figure2** La consommation globale d'antibiotique critiques par secteurs d'activités en DDJ/1000JH.
- Figure3** La consommation moyenne par familles antibiotiques critiques et par secteurs d'activités en DDJ/1000JH
- Figure4** Comparaison de la consommation globale d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH
- Figure 5** Comparaison de la consommation des Céphalosporines de 3eme génération (C3G) en DDJ/1000JH
- Figure6** Comparaison de la consommation des fluoroquinolones par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Figure7** Comparaison de la Consommation des Carbapénèmes par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Figure8** Comparaison de la consommation des aminoglycosides par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Figure 9** Comparaison de la consommation des polymixines par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Figure10** Comparaison de la consommation des glycopeptides par secteur d'activité en DDJ/1000JH
- Figure 11** Comparaison de la consommation globale des antibiotiques de dernier recours par molécule en DDJ/1000JH
- Figure12** Comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de réanimation en DDJ/1000JH
- Figure 13** Comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de médecine en DDJ/1000JH
- Figure 14** Comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de chirurgie en DDJ/1000JH

# INTRODUCTION

Les antibiotiques étaient l'une des innovations thérapeutiques du XXème siècle et ont largement contribué à l'amélioration de l'espérance de vie en réduisant la mortalité et la morbidité associées aux maladies infectieuses. Leur utilisation s'est largement banalisée et est devenue le remède universel et la solution miracle de tous les problèmes de la médecine. [1]

Sachant que l'infection a une origine virale dans la majorité des cas, l'antibiothérapie est utilisée pour traiter la plus commune des infections même lorsque cela n'est pas utile. De nos jours, ce problème existe et se continue avec pour conséquence l'apparition de bactéries multi résistantes pouvant aboutir à des impasses thérapeutiques et une mortalité accrue des patients. L'émergence de la résistance bactérienne semble en grande partie liée à une consommation excessive d'antibiotiques notamment les antibiotiques dits critiques selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ; qui représentent l'axe important de notre étude.

L'environnement hospitalier est davantage concerné par la résistance bactérienne aux antibiotiques du fait de la prévalence importante des patients traités et donc du risque de transmission croisée, et de l'utilisation abusive des antibiotiques à large spectre qui favorise ainsi la pression de sélection.

Toute antibiothérapie exerce une pression de sélection, mais dans la majorité des cas, les antibiotiques ne créent pas la résistance mais sélectionnent les souches résistantes, en particulier au sein des flores commensales. Plus les souches résistantes sont fréquentes au sein de cette flore et plus le risque de sélection lié à l'antibiothérapie est important. [2]

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini un indicateur standardisé, la dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation, pour mesurer, suivre

et comparer la consommation des antibiotiques entre les établissements de santé au niveau local national et international et entre les services d'un même hôpital. Cette méthode adoptée dans notre étude a prouvé son efficacité en Europe en réduisant la consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne et donc en améliorant la qualité de l'antibiothérapie.

Le suivi de la consommation des antibiotiques et de leur bon usage est indispensable pour que les professionnels de santé puissent contextualiser leurs politiques et leurs recommandations locales [3].

Améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins est un impératif. Cela passe par une réduction des volumes de prescriptions et par l'optimisation des traitements, afin de garantir à chaque patient le traitement qui lui est nécessaire dans les meilleures conditions possibles, pour le meilleur résultat, au moindre risque.

Notre étude tentera de répondre à la question suivante : « *Quels sont les niveaux de consommation des antibiotiques critiques, antibiotiques de dernier recours compris, au sein des différents secteurs de l'hôpital Moulay Ismail Meknès durant les années 2019 2020 ?* ».

# MATERIELS ET METHODES

Notre étude concerne l'évaluation de la consommation des antibiotiques critiques, antibiotiques de derniers recours compris, Elle s'est basée sur les données du programme de gestion pharmaceutique à savoir les fiches sorties par produits, les fiches sorties par services des antibiotiques pour les années 2019–2020.

## **I. Type, lieu et période d'étude**

Étude descriptive, rétrospective de l'évaluation de la consommation des antibiotiques critiques au niveau de l'HMMI, dont le calcul statistique des DDJ/1000 JH a été effectué sur Excel 2010. L'étude s'est déroulée au niveau de la pharmacie hospitalière de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès. Cette étude rétrospective et descriptive s'est étalée sur une période de 2 années (2019–2020).

## **II. Méthodologie**

La méthodologie a consisté :

- ✓ À déterminer les secteurs hospitaliers prescripteurs des antibiotiques critiques et à les répertorier,
- ✓ À répertorier les antibiotiques faisant objet de l'étude, ainsi, dans un contexte d'évolution à la hausse de la consommation des antibiotiques et d'émergence constante de souches bactériennes résistantes, l'ANSM (l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) avait élaboré en 2013, en lien avec la direction générale de la santé, une liste d'antibiotiques dits « critiques ». Considérant des enjeux scientifiques et de Santé publique, il était actualisé en 2015. [4]
- ✓ Pour cela nous nous sommes basés pour la réalisation de cette étude d'évaluation sur la liste 2015 des antibiotiques critiques, composée de deux catégories :

***Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes***  
(association amoxicilline–acide clavulanique céphalosporines) : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisièmes et quatrièmes générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone ; fluoroquinolones ; témocilline).

***Antibiotiques de dernier recours :***

Vis-à-vis des cocci à Gram positif : (daptomycine ; glycopeptide ; linézolide ; tédizolide)

Vis-à-vis des bactéries à Gram négatif : (colistine injectable ; pénèmes ; phénicolés ; tigécycline)

Vis-à-vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif : (fosfomycine injectable)

- ✓ À choisir les indicateurs pour réaliser cette évaluation ainsi, les deux indicateurs choisis sont la dose définie journalière (DDJ) et les journées d'Hospitalisations (JH) ; ce sont deux indicateurs de référence utilisé pour les antibiotiques leur combinaison permet de calculer le nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 journées d'hospitalisation (nb de DDJ/1000JH).
- ✓ La DDJ est une unité définie par l'OMS utilisée pour les comparaisons de consommation de médicaments entre différentes populations. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70 Kg dans l'indication principale d'un principe actif.
- ✓ Pour calculer le nombre de DDJ (journées de traitement à la posologie de référence), il faut disposer de la quantité totale en grammes du médicament

concerné et divisé cette quantité par la valeur de la DDJ en grammes pour ce même médicament. Il faut également préciser que dans le cas de formes associées de principes actifs, il faudra alors dissocier ces 2 principes actifs et prendre en compte les 2 DDJ respectives.

- ✓ Les journées d'hospitalisation constituent le dénominateur à prendre en compte, qui correspond au nombre de journées facturées par le bureau des entrées ou la structure équivalente, et prennent aussi en compte les hospitalisations de jour et l'hospitalisation de semaine.

Le résultat sera exprimé en DDJ/1000 journées d'hospitalisation en multipliant le ratio entre le nombre de DDJ d'un antibiotique pour l'année étudiée / nombre de journées d'hospitalisation pour l'année étudiée, par 1000. Il inclue, en plus du nombre de médicaments consommés, le nombre de lits et le nombre de journées d'hospitalisation par services de soins.

Cet indicateur permet une interprétation plus facile par les professionnels de santé, en mettant en lien la consommation des antibiotiques avec le nombre de patients et de journées d'hospitalisation. De plus, cet indicateur permet de réaliser un suivi annuel de la consommation des antibiotiques dans les différents services de soins d'un même établissement ou entre établissements de santé.

## **1. Recueil des données**

Consommation des antibiotiques en quantité d'unités communes dispensées pour chaque présentation d'un antibiotique, (comprimés, de sachets, d'ampoules, de flacons de solution buvable...).

Les quantités saisies dans le fichier Excel 2010 étaient converties en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour chaque antibiotique, puis rapportées à l'activité afin d'exprimer l'indicateur de consommation en nombre de DDJ pour 1000 journées

d'hospitalisation (JH) selon les recommandations. Les valeurs de DDJ utilisées étaient celles définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et en vigueur au 1er janvier 2010. Pour les produits comportant deux antibiotiques ; les DDJ des deux composés ont été comptabilisées et affectées à la famille d'antibiotiques correspondantes.

## **2. L'analyse des données**

La répartition des services hospitaliers en secteurs d'activités ; cette répartition a permis de distinguer 5 secteurs : secteur médecine, secteur chirurgie, secteur réanimation, secteur gynécologie et secteur psychiatrie.

*Le calcul des consommations antibiotiques en DDJ /1000JH a permis :*

- ✓ De déterminer la consommation globale tout antibiotique critique de l'HMMI en DDJ/1000 JH pour les années 2019–2020.
- ✓ De déterminer la consommation par familles antibiotiques critiques de l'HMMI en DDJ/1000 JH pour les années 2019–2020.
- ✓ De déterminer la consommation moyenne par familles d'antibiotiques critiques et par secteurs d'activité en DDJ/1000JH.

# RESULTATS

## **I. La répartition des services hospitaliers en secteurs d'activités**

Cette répartition des services hospitaliers en des secteurs d'activités a permis de distinguer 5 secteurs (tableau 1).

*Tableau 1: Services et secteurs d'activités.*

Secteurs d'activités	Services correspondants
Médecine	Cardiologie, dermatologie, endocrinologie, gastro-entérologie, neurologie, pneumologie, médecine interne, rhumatologie, oncologie, hématologie
Chirurgie	Bloc opératoire central, chirurgie viscérale, chirurgie traumatologique et orthopédique, chirurgie vasculaire, chirurgie thoracique, chirurgie maxillo-faciale, chirurgie plastique, ophtalmologie, ORL, neurochirurgie
Réanimation	Réanimation chirurgicale et médicale
Gynécologie	Service de gynécologie
Psychiatrie	Service de psychiatrie

## **II. La consommation des antibiotiques critiques en DDJ/1000JH**

### **1. L'analyse de la consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques critiques**

L'analyse de la consommation globale de toutes familles antibiotiques critiques a montré une consommation de 474.30 DDJ/1000JH en 2019 et de 505.43 DDJ/1000JH en 2020. Alors que le calcul du pourcentage de variation entre les années 2019 et 2020 a révélé une augmentation de la consommation globale de ces antibiotiques de (6,56%) (Tableau 2).

**Tableau 2 : la consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques critiques  
en DDJ/1000JH.**

	<b>GLOBALE DDJ/1000JH 2019</b>	<b>GLOBALE DDJ/1000JH 2020</b>	<b>Variation entre 2019 -2020</b>	<b>Moyenne</b>
<b>Consommation globale en antibiotiques critiques en nombre de DDJ/1000JH</b>	474.30	505.43	<b>6,56%</b>	489.86

## **2. L'analyse de la consommation par familles d'antibiotiques critiques**

L'analyse de la consommation par familles d'antibiotiques a montré que les bêtalactamines sont les molécules les plus prescrites avec 67,92% soit en moyenne (332,73 DDJ/1000JH) ; suivi des fluoroquinolones avec 11,35% soit en moyenne (55,58 DDJ/1000JH), il a été constaté une augmentation importante de la prescription de l'azithromycine en 2020 avec 100,07 DDJ/1000JH contre 6,18 DDJ/1000JH en 2019, variation expliquée par l'hospitalisation de patients traités par le protocole de traitement anti covid-19 ... (Tableau 3).

**Tableau 3 : la consommation par familles d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH.**

FAMILLES THERAPEUTIQUES	CLASSE ATC	DESIGNATION	GLOBALE DDJ/1000JH 2019	GLOBALE DDJ/1000JH 2020	% variation entre 2019 – 2020	MOYENNE
B LACTAMINES	J01D	AMOXICILLINE + AC CLAVULANIQUE 1G INJ	164,10	76,08	-53,64%	120,09
	J01D	AMOXICILLINE + AC CLAVULANIQUE 1G SACHET	104,38	96,61	-7,45%	100,50
	J01DD	CEFTAZIDIME 1G INJ	4,99	7,55	51,11%	6,27
	J01DD	CEFTRIAXON 1G INJ	73,55	74,99	1,96%	74,27
	J01DH	IMIPENEM + CILASTATINE 500 MG INJ	21,90	41,30	88,63%	31,60
		ERTAPENEM 400 MG INJ	0,00	0,00		0,00
MACROLIDES	J01F	AZITHROMICINE 500 MG CP	6,18	100,07	1518,17%	53,13
AMINOGLYCOSIDES	J01G	GENTAMYCINE 160 MG INJ	26,29	22,63	-13,91%	24,46
		AMIKACINE500 MG INJ	6,52	6,61	1,37%	6,56
FLUOROQUINOLONES	J01M	CIPROFLOXACINE 200 MG INJ	27,99	40,68	45,33%	34,34
	J01M	CIPROFLOXACINE 500 MG CP	21,92	15,09	-31,17%	18,51
		LEVOFLOXACINE 500 MG CP	1,45	4,02	176,77%	2,74
POLYMYXINES	J01X	COLIMYCINE 1 G INJ	8,94	14,54	62,55%	11,74
GLYCOPEPTIDES	J01X	VANCOMICINE 500 MG INJ	5,44	2,91	-46,55%	4,18
	J01XA	TEICOPLANINE 400 MG INJ	0,62	2,35	277,94%	1,48

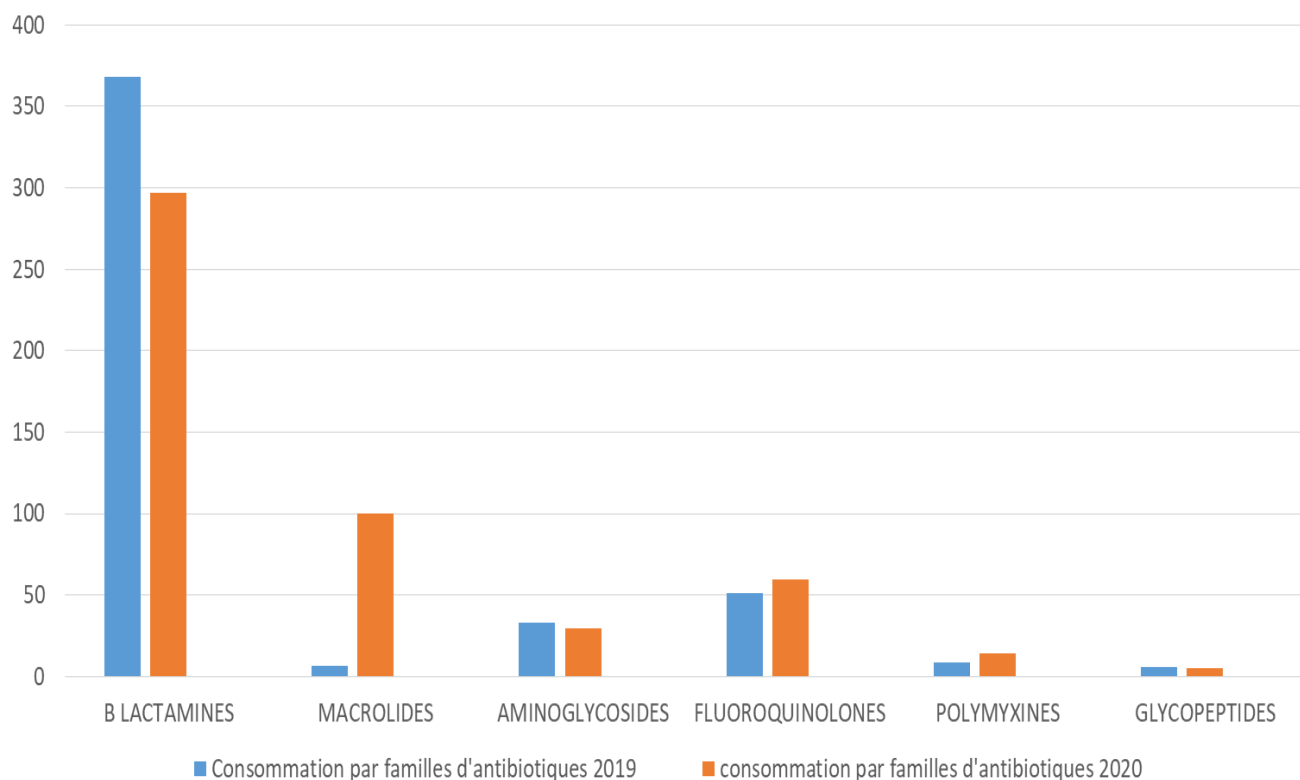


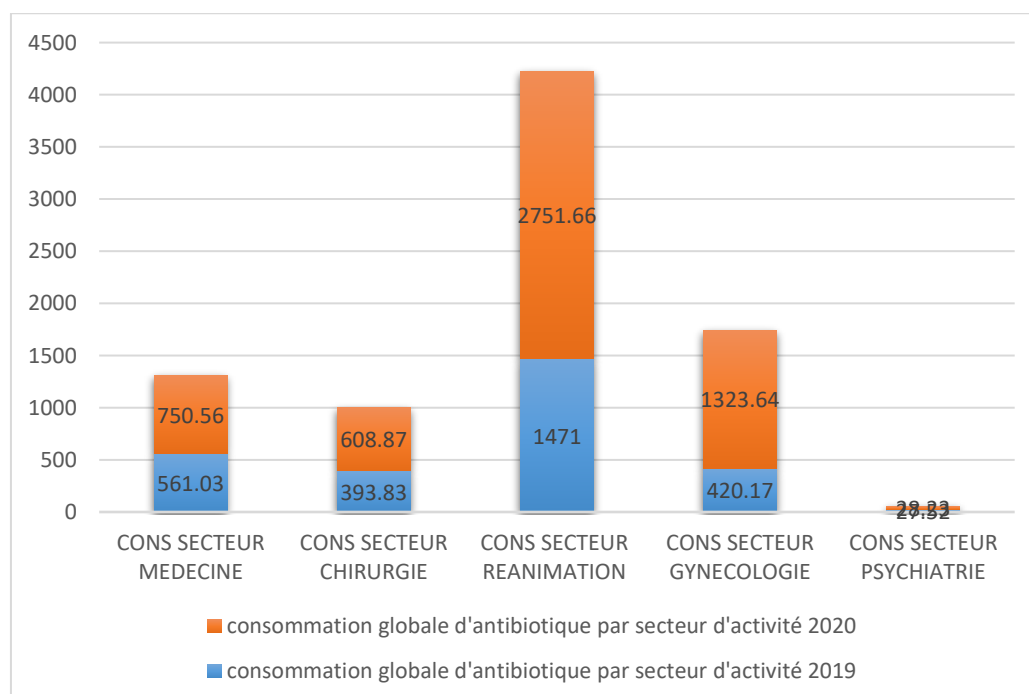
Figure 1 : la consommation par familles d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH

### **3. L'analyse de la consommation globale des antibiotiques critiques par secteurs d'activités**

L'analyse de la consommation globale des antibiotiques critiques par secteur d'activités a montré que le secteur de réanimation est le secteur le plus prescripteur de ces antibiotiques avec en moyenne 2111,33 DDJ /1000 JH ; suivi du secteur de gynécologie avec en moyenne 871,91 DDJ/1000JH ; suivi du secteur de médecine avec en moyenne 655,80 DDJ/1000JH ; ... (Tableau 4).

**Tableau 4 : la consommation globale d'antibiotique critique par secteurs d'activité  
 en DDJ/1000JH.**

la consommation globale d'antibiotique critique par secteurs d'activité	DDJ/1000JH 2019	DDJ /1000JH 2020	% DE VARIATION ENTRE 2019 ET 2020	MOYENNE ENTRE 2019-2020
SECTEUR MEDECINE	561,03	750,56	33,78%	655,80
SECTEUR CHIRURGIE	393,83	608,87	54,60%	501,35
SECTEUR REANIMATION	1471	2751,66	87,06%	2111,33
SECTEUR GYNECOLOGIE	420,17	1323,64	215,02%	871,91
SECTEUR PSYCHIATRIE	27,52	28,23	2,58%	27,88



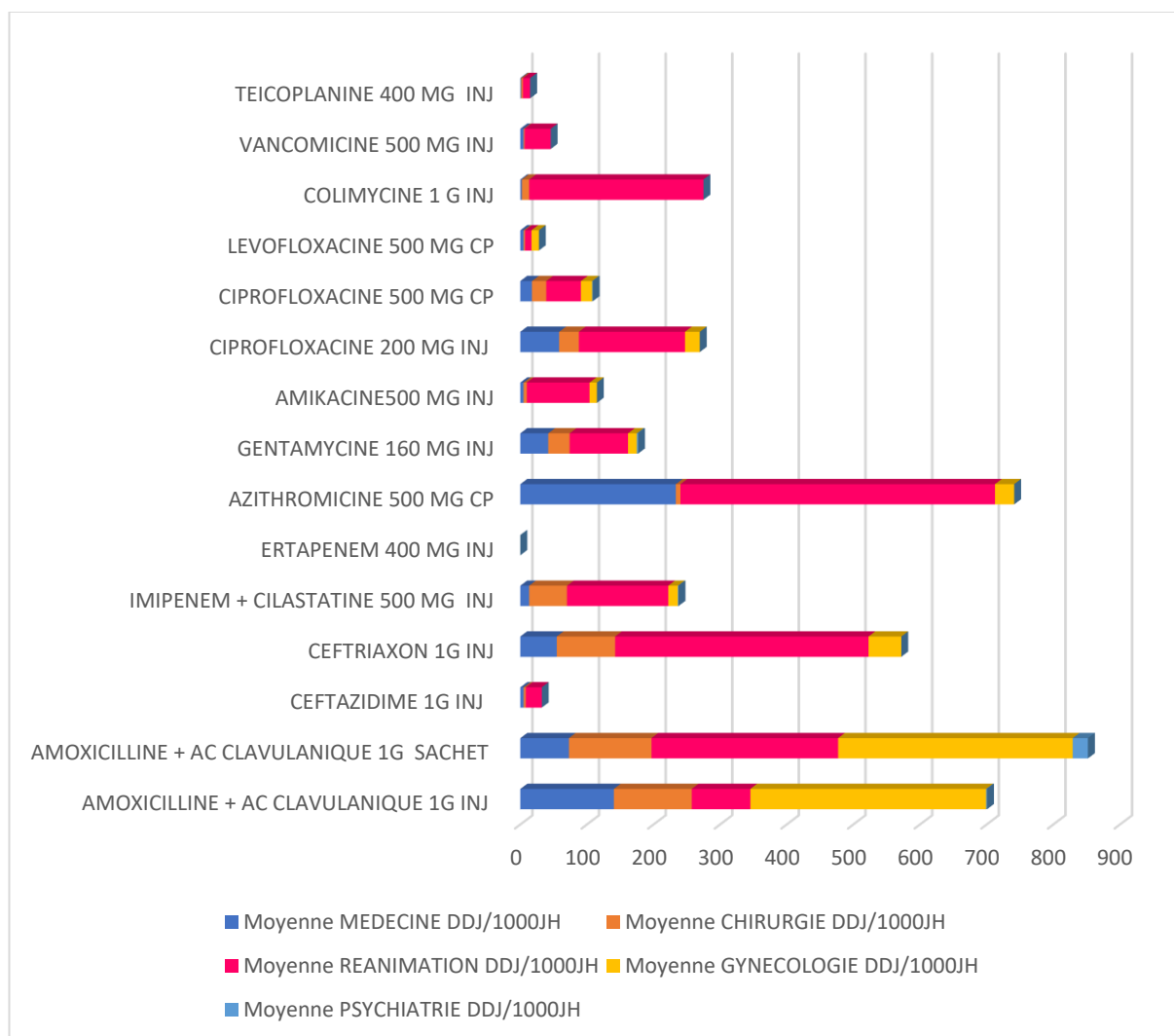
**Figure2 : la consommation globale d'antibiotique critique par secteurs d'activités en  
 DDJ/1000JH.**

#### **4. L'analyse de la consommation moyenne par familles antibiotiques critiques et par secteurs d'activité**

L'analyse de la consommation moyenne d'antibiotiques par familles d'antibiotiques et par secteurs d'activité a montré que pour les betalactamines, les secteurs de réanimation et de gynécologie sont les plus prescripteurs avec respectivement 924,69 DDJ/1000JH et 769,22 DDJ/1000JH, suivi du secteur de chirurgie avec 388,95 DDJ/1000JH et du secteur de médecine avec 286,23 DDJ/1000JH. Alors que, la ceftazidime et l'imipenem sont essentiellement prescrits par le secteur de réanimation avec respectivement 24 DDJ/1000JH et 152,03 DDJ/1000JH, le secteur de chirurgie connaît la prescription de ces 2 molécules avec respectivement 3,24 DDJ/1000JH et 56,86 DDJ/1000JH. Pour les aminoglycosides, le secteur de réanimation est le plus prescripteur avec 181,18 DDJ/1000JH, suivi des secteurs de médecine et de chirurgie avec respectivement 46,82 DDJ/1000JH et 36,89 DDJ/1000JH. Pour les fluoroquinolones, le secteur de réanimation est le premier prescripteur avec 221 DDJ/1000JH, suivi des secteurs de médecine et de chirurgie avec respectivement 80,91 DDJ/1000JH et 53,17 DDJ/1000JH. Pour les polymyxines (colimycine), le secteur de réanimation est le plus prescripteur avec 261,62 DDJ/1000JH. Pour les glycopeptides, le secteur de réanimation est le plus prescripteur avec 49,95 DDJ/1000JH (Tableau 5).

**Tableau 5 : la consommation moyenne par familles antibiotiques critiques et par secteurs d'activités en DDJ/1000JH.**

FAMILLES THERAPEUTIQUES	CLASSE ATC	Désignation	Moyenne MEDECINE DDJ/1000JH	Moyenne CHIRURGIE DDJ/1000JH	Moyenne REANIMATION DDJ/1000JH	Moyenne GYNECOLOGIE DDJ/1000JH	Moyenne PSYCHIATRIE DDJ/1000JH
B LACTAMINES	J01D	AMOXICILLINE + AC CLAVULANIQUE 1G INJ	140,38	117,05	88,05	353,67	1,37
	J01D	AMOXICILLINE + AC CLAVULANIQUE 1G SACHET	72,93	124,06	280,21	351,93	22,80
	J01DD	CEFTAZIDIME 1G INJ	5,00	3,25	24,00	0,00	0,00
	J01DD	CEFTRIAXON 1G INJ	54,68	87,74	380,40	49,14	0,00
	J01DH	IMIPENEM + CILASTATINE 500 MG INJ	13,24	56,86	152,03	14,48	0,88
		ERTAPENEM 400 MG INJ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MACROLIDES	J01F	AZITHROMICINE 500 MG CP	233,64	6,85	472,09	28,69	0,00
AMINOGLYCOSIDES	J01G	GENTAMYCINE 160 MG INJ	41,94	32,08	87,68	13,12	1,96
		AMIKACINE 500 MG INJ	4,88	4,80	94,31	10,98	0,00
FLUOROQUINOLONES	J01M	CIPROFLOXACINE 200 MG INJ	58,30	29,68	159,30	22,16	0,00
	J01M	CIPROFLOXACINE 500 MG CP	17,52	21,39	52,10	16,76	0,85
		LEVOFLOXACINE 500 MG CP	5,09	2,10	9,60	10,98	0,00
POLYMYXINES	J01X	COLIMYCINE 1 G INJ	2,17	11,17	261,62	0,00	0,00
GLYCOPEPTIDES	J01X	VANCOMICINE 500 MG INJ	4,84	1,65	39,04	0,00	0,00
	J01XA	TEICOPLANINE 400 MG INJ	1,18	2,67	10,91	0,00	0,00
<b>TOTAL</b>			<b>655,80</b>	<b>501,35</b>	<b>2111,33</b>	<b>871,91</b>	<b>27,88</b>



**Figure3 : la consommation moyenne par familles antibiotiques critiques et par secteurs d'activités en DDJ/1000JH**

# DISCUSSION

# **I. LES INFECTIONS NOSOCOMIALES**

Les infections nosocomiales représentent un problème majeur de santé publique avec des conséquences considérables sur le plan individuel et sur le plan économique. [5]

Ce sont des complications graves car elles entraînent une morbidité, une mortalité, une durée de séjour et cout élevés, d'où l'intérêt de la prévention. [6]

## **1. Définition**

L'infection se définit par l'envahissement de l'organisme par un agent étranger : bactérie, virus, parasite, champignon, provoquant un état pathologique par une lésion cellulaire, une libération de substances toxiques ou par une réaction intracellulaire (germe-anticorps).

Une infection est dite nosocomiale si elle apparaît au cours ou à la suite d'une hospitalisation et si elle était ni présente ni en incubation à l'admission à l'hôpital.

Lorsque l'état infectieux du patient à l'admission est inconnu, l'infection est considérée comme nosocomiale s'elle apparaît après 48 heures d'hospitalisation ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue.

Pour les infections du site opératoire, on considère comme nosocomiale si l'infection survient dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mis en place d'une prothèse ou d'un implant, dans l'année qui suit l'intervention. [7] [8]

## **2. Facteurs de risques**

Plusieurs facteurs de risques sont incriminés selon les services d'hospitalisation et les antécédents du malade.

Les principaux facteurs de risques sont les interventions chirurgicales, le sondage urinaire, une durée d'hospitalisation supérieure à trois semaines, [9] le diabète sucré, l'utilisation de stéroïdes et le cathéter veineux central. [10]

En plus de ces facteurs on trouve d'autres qui ont été identifiés comme facteurs de risques d'infections nosocomiales chez les patients hospitalisés en unités de soins intensives respiratoires et qui sont : les maladies sous-jacentes (cancer du poumon), séjour  $\geq$  10 jours, traumatisme, thérapie immunosuppressive, intubation endotrachéale, trachéotomie et l'utilisation du ventilateur. [9]

### **3. Les sites des infections nosocomiales**

Les sites d'infection les plus fréquents sont les voies respiratoires inférieures (40%), les voies urinaires (40%), circulation sanguine (bactériémie, infection sur cathéter) (10%), plaies opératoires (7,5%) et système nerveux central (2,5%) [6].

### **4. Les principaux germes responsables d'infection nosocomiale**

Les bacilles Gram négatif sont les plus couramment isolés Ils sont dominés par *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* [6] et l'*Escherichia coli* [6]

Le staphylocoque aureus était l'Organisme Cocci Gram positif le plus fréquent. [10] L'espèce *Candida* a aussi isolée dans les infections nosocomiales. [6]

*Acinetobacter* est connu pour être présent dans les approvisionnements en eau des hôpitaux. [11]

### **5. Mesures préventives**

Pour prévenir les infections nosocomiales, le programme national de lutte contre les infections nosocomiales se base sur quatre grands axes:

a. **Maîtrise du risque infectieux lié aux procédures invasives**

La maîtrise du risque infectieux lié aux procédures invasives se base sur la détermination, et surtout le respect strict des protocoles déterminant le choix des matériels, l'asepsie de mise en place et d'entretien. [12]

b. **Isolement**

Son but est essentiellement de s'opposer à la transmission croisée des germes, surtout multi résistants, provenant d'un patient ou de son environnement.

L'isolement protecteur s'avère indispensable pour protéger les patients immunodéprimés. [13]

Une organisation en chambre individuelle équipée de lavabo pour le lavage des mains est souhaitable pour des raisons préventives et pour le confort des patients. La prévention de la transmission croisée exige un isolement fonctionnel dans tous les cas sur plusieurs points :

- ❖ L'efficacité et le rôle préventif du lavage des mains sont clairement démontrés et pourrait sauver huit millions de vies par an, et cela dans les hôpitaux uniquement. Par ailleurs, l'action menée en faveur de l'hygiène des mains permet de garantir la sécurité des soins de santé fournis dans l'ensemble du système de santé. [14]
- ❖ Le port de gants non stériles est recommandé lors de la manipulation de toutes les sécrétions et liquides biologiques potentiellement infectieux (sang, urines, selles ...). Ces gants à usage unique doivent être jetés après chaque geste contaminant et ne dispensent pas du lavage des mains. [15] [16]
- ❖ Le port discontinu du masque est recommandé lors de la réalisation des gestes aseptiques ainsi que pour les soins donnés aux patients en isolement

protecteur ou en isolement septique, particulièrement contre les germes à transmission aérienne (BK, Staphylocoque aureus, aspergillus...). [17]

### c. Procédés de décontamination

Malgré les mesures de prévention, plusieurs études ont mis en évidence une colonisation anormale et rapide des patients, notamment au niveau de la flore oro-trachéale et rectale. La similitude de ces flores de colonisation à Bacilles Gram négatifs ou à Staphylocoque avec la flore des infections, a conduit plusieurs auteurs à proposer des procédés de décontamination digestive sélective. [18]

Le procédé consiste en l'administration locale oropharyngée, digestive, d'antibiotiques d'action locale (Tobramycine, Colimycine ...) avec utilisation concomitante (dans certains protocoles) d'une antibiothérapie systémique utilisée jusqu'à l'obtention de la décontamination des cavités naturelles. Ce procédé fait l'objet de nombreux débats concernant son efficacité à réduire les infections les plus graves et à réduire la mortalité des patients. Il a cependant permis dans certains cas de limiter l'extension, voire d'obtenir une réduction d'un phénomène épidémique particulier. [19]

## II. ANTIBIOTIQUES DE DERNIER RECOURS

### 1. Définition d'antibiotiques

Selon TURPIN ET VELU (1957) : Un antibiotique (ATB) est tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à index thérapeutique élevé (capable d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte) dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose (mg ou microgramme) d'une manière spécifique par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou

même de certains êtres pluricellulaires (vers, cancer...) [20]; soit par l'inhibition de leur croissance soit par leurs destructions. [21]

Le terme « antibiotique » est communément utilisé pour définir les substances létales pour les bactéries alors qu'il est plus approprié d'utiliser le terme « antibactérien ». [20]

## **2. Antibiotiques critiques**

L'utilisation massive et répétée des antibiotiques en santé humaine et animale a généré au fil du temps des résistances bactériennes, qui deviennent aujourd'hui préoccupantes et l'émergence en particulier de bactéries multi résistantes aux antibiotiques, impose un bon usage des antibiotiques disponibles.

Dans ce contexte, la direction générale de la santé (DGS) a demandé à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer, en lien avec des experts en infectiologie, une réflexion sur la caractérisation d'antibiotiques qui pourraient être considérés comme critiques, cette classe d'ATB critiques regroupe à la fois : les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes et les ATB de dernier recours.[4]

### **a. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes**

Tous les antibiotiques exercent une pression de sélection, d'où l'intérêt d'une gradation. L'établissement de cette liste se base sur : les mécanismes d'acquisition des résistances, les propriétés pharmacologiques des antibiotiques, leur voie d'administration, et tout particulièrement leur impact sur les flores commensales et leur action anti-anaérobie.

Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance cités par l'ANSM sont : [4]

- L'association amoxicilline – acide clavulanique
- Céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième génération et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
- Fluoroquinolones
- Témocilline\*

#### **b. Antibiotiques de derniers recours**

Ce sont des molécules de dernière ligne sans autre alternative thérapeutique disponible, (antibiotiques critiques) utilisées dans le cas des maladies graves, des infections dues à des bactéries multi résistantes, mais ayant conservé une sensibilité pour ces molécules.

Peuvent aussi être des antibiotiques ayant une action spécifique qui nécessitent une surveillance particulière. Il s'agit surtout d'antibiotiques à usage hospitalier. [4]

Cette liste a été faite selon le type de bactéries cibles à éradiquer :

Vis-à-vis des Cocci à Gram positif :

- Daptomycine
- Glycopeptides\*\*
- Linézolide, tétrizolide

Vis-à-vis des bactéries à Gram négatif :

- Colistine injectable ;
- Pénèmes (particulièrement générateurs de résistances bactériennes)
- Phénicolés

- Tigécycline

Vis-à-vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif : (fosfomycine injectable)

### **3. Critères de choix initial de l'antibiotique**

Lors d'une infection bactérienne, l'hôte, la bactérie, le site infecté et l'antibiotique sont les déterminants de l'évolution du processus infectieux.

#### **a. L'hôte**

Il faut rappeler que le plus souvent les antibiotiques n'ont qu'un rôle d'appui, en diminuant l'inoculum bactérien, permettant aux défenses de l'hôte d'éradiquer des pathogènes en cause, ainsi l'immunodépression oblige à utiliser des antibiotiques bactéricides et des associations synergiques.

Le choix d'un antibiotique doit toujours prendre en compte le terrain, à savoir la présence d'une insuffisance rénale et hépatocellulaire qui obligent à adapter le type et la dose de l'antibiotique, de même que l'état physiologique du patient (nouveau-né, vieillard), et toute situation pouvant entraîner une augmentation du volume de distribution (grossesse, ascite, œdème), Sans oublier les antécédents allergiques du patient.

En général, il faut privilégier la tolérance dans le traitement des infections bénignes, et l'efficacité dans le traitement des infections sévères.

#### **b. L'antibiotique**

Le recours à une association d'antibiotiques ne doit pas être systématique, car elle augmente la pression de sélection sur la flore commensale, et doit respecter les recommandations de prise en charge optimale des différents syndromes infectieux.

Le respect du schéma posologique de chaque antibiotique, la réalisation des adaptations nécessaires (en cas d'insuffisance rénale ou de dosages sériques) et le choix de la voie d'administration la plus adaptée à l'infection et au patient, sont les déterminants majeurs pour une bonne efficacité du traitement [22].

### c. La bactérie

En l'absence de prélèvement ou dans l'attente des résultats microbiologiques, elle peut être évoquée sur un certain nombre d'arguments tels que la clinique, la porte d'entrée, le terrain, le comptage. Par exemple : E. coli dans les infections urinaires, le pneumocoque dans les pneumonies communautaires de l'adulte ou les staphylocoques dans certaines infections cutanées ...

Après les résultats microbiologiques, une désescalade peut être réalisée fonction de l'antibiogramme [23]. Dans tous les cas, il est indispensable de reconsidérer la signification des examens microbiologiques initiaux [24]:

- ❖ Fiabilité en fonction du site infecté
- ❖ Type de prélèvement (protégé ou non)
- ❖ Nombre de prélèvements positifs (hémocultures en particulier)
- ❖ Caractère pathogène de la bactérie isolée
- ❖ Numération bactérienne (pour les ECBU ou prélèvements respiratoires distaux).

### d. Le site infecté

Il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer, en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques de l'antibiotique, et surtout sa diffusion.

Parfois en s'aidant d'un drainage chirurgical, d'un débridement des tissus nécrotiques, libération d'une obstruction ou ablation de matériel étranger (cathéters

intravasculaires, sondes urinaires, matériel orthopédique, ou cathéter de dialyse ...). Cette stratégie majeure l'efficacité et diminue le risque de sélection des bactéries résistantes.

#### **4. Résistance bactérienne aux ATB**

##### **a. Définition**

Aptitude, pour une bactérie, de supporter sans dommage une concentration d'antibiotiques supérieures à celle que l'on peut obtenir dans l'organisme. Cette résistance peut être naturelle (innée) ou acquise par un contact prolongé des bactéries avec les antibiotiques. [25]

##### **b. Facteurs de risque**

Il faut connaître les facteurs de risque de développement des résistances bactériennes afin de les prévenir ou les diminuer. Certains de ces facteurs sont liés au patient lui-même, notamment les affections associées et la gravité clinique : Les principaux facteurs de risque de l'antibiorésistance sont:

- Antécédents d'hospitalisation.
- Durée d'hospitalisation.
- Antibiothérapie antérieure et surtout l'utilisation excessive et inappropriée d'antibiotique.
- Mise en place de dispositifs invasifs.

##### **c. Résistance naturelle**

La résistance naturelle (intrinsèque) correspond à la capacité de résister à la présence d'un antibiotique pour toutes les souches d'une espèce ou d'un genre bactérien. La Société Française de Microbiologie (SFM) définit la résistance naturelle comme la caractéristique d'une espèce bactérienne qui se traduit par des concentrations minimales inhibitrices(CMI) supérieures à la concentration critique

supérieure des tests de sensibilité pour l'antibiotique concerné. Habituellement le support de cette résistance est chromosomique. [26]

#### d. Résistance acquise

La résistance acquise correspond à la capacité de supporter une concentration d'antibiotique beaucoup plus élevée que celle supportée par les autres souches de la même espèce. Elle peut s'acquérir soit par mutation chromosomique, soit par acquisition de matériel génétique exogène. [27]

#### e. Mécanisme de la résistance

Les quatre mécanismes principaux d'acquisition de résistances sont : [28]

- ❖ l'inactivation de l'antibiotique
- ❖ modification de la cible de l'antibiotique
- ❖ réduction de la perméabilité du germe à la molécule antimicrobienne
- ❖ les pompes à efflux d'antibiotiques.

Ces quatre mécanismes doivent agir de manière synergique pour produire une souche résistante, car un mécanisme seul ne serait pas suffisant.

##### e.1- L'inactivation de l'antibiotique

Les bêtas-lactamases, exemple d'inactivation d'antibiotique, sont des enzymes qui hydrolysent l'anneau bêta-lactam contenu dans certains antibiotiques comme les pénicillines. Découverts pour la première fois sur le Staphylocoque aureus, les bêtas-lactamases sont naturellement sécrétés par les organismes Gram-négatifs. [29]

##### e.2- Modification de la cible de l'antibiotique

La modification de la cible de l'antibiotique réduit l'affinité du médicament pour le germe, ce mécanisme de résistance est observé dans la résistance du Staphylocoque

aureus et du Staphylocoque aureus à coagulase négative pour la méticilline par la production d'une penicillin-binding protéin à faible affinité. [30] [31]

### e.3- Réduction de la perméabilité à l'antibiotique

La réduction de la perméabilité de la membrane plasmatique bactérienne à l'antibiotique agit de manière synergique avec les mécanismes sus et sous-cités, pour produire des souches bactériennes résistantes, car à lui seul, ce mécanisme ne pourrait pas entraîner une résistance. Ce mécanisme est observé dans les résistances de certains Gram négatifs (*S. maltophilia* et *P. aeruginosa*) aux antibiotiques. [32] [33]

### e.4- Les pompes à efflux d'antibiotiques

Les pompes à efflux servent à déplacer les molécules d'antibiotiques hors de l'organisme bactérien avant qu'ils ne commencent à agir. Ce mécanisme peut être observé dans la résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux pénicillines, céphalosporines, fluoroquinolones, tétracyclines et chloramphénicol. [34] [35]

## f. Conséquences pour l'individu et la société :

La résistance aux antibiotiques constitue un problème majeur d'une part pour l'individu victime d'une infection, et d'autre part pour la société en matière de santé publique.

Les infections causées par des bactéries résistantes peuvent être associées à une morbidité et une mortalité plus élevée, et engendrent une prolongation de la durée d'hospitalisation, source d'une majoration du coût financier.

## **5. Bactéries multi résistantes BMR**

### a. Définition

Selon la définition du Comité Technique National des Infections Nosocomiales (1999) [36,37] : « Les bactéries sont dites multi résistantes aux antibiotiques du fait

de l'accumulation de résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique ».

La multirésistance est l'étape qui précède l'impasse thérapeutique. Cela concerne aussi bien les infections nosocomiales que les infections communautaires.

Le taux de BMR fait partie des indicateurs d'activité et de qualité des établissements de santé. Un consensus récent [38], au niveau européen, a défini 3 niveaux de résistance aux antibiotiques :

- ❖ Multi–drug resistant bacteria (MDR) résistance à plus de 3 familles différentes d'antibiotiques
- ❖ Extensively–drug resistant bacteria (XDR) sensibilité conservée uniquement pour une ou deux classes d'antibiotiques
- ❖ Pan–drug resistant bacteria (PDR) résistance à tous les antibiotiques.

#### **b. Mesures de lutte contre les bactéries multi–résistantes**

L'émergence des BMR et leur diffusion sont le résultat de deux facteurs conjoints : la pression de sélection par les antibiotiques et la transmission des souches résistantes, transmission croisée, ou des supports génétiques de la résistance.

##### **b.1 – Identification des patients porteurs et/ou infectés**

Cette détection est une étape fondamentale pour connaître les réservoirs et appliquer précocement les mesures d'isolement. En effet, parmi les porteurs de bactéries multi–résistantes, seuls 30 à 50 % d'entre eux vont s'infecter, si le dépistage est uniquement réalisé à partir des patients infectés, plus de la moitié des patients porteurs ne seront pas identifiés, ce qui contribue à pérenniser l'épidémie. Le délai entre la colonisation et l'infection est, en moyenne, de 11 jours et est stable quelles

que soient les bactéries multi-résistantes. La détection des porteurs sains permet ainsi d'identifier rapidement tous les patients réservoirs [39].

Cette détection se base aussi sur la connaissance des facteurs de risque de portage de germes multi-résistants représentés par :

- ❖ L'âge > 65ans
- ❖ Comorbidités : Insuffisance rénale chronique, dialyse, BPCO...
- ❖ Antibiothérapie le mois précédant l'hospitalisation
- ❖ Vie en institution
- ❖ Portage nasal ou rectal de germe multi-résistant

Le dépistage suppose de connaître les sites réservoirs, qui diffèrent selon les bactéries multi-résistantes :

Le *Staphylocoque aureus* résistant à la Méricilline (SARM) est retrouvé principalement au niveau des cavités nasales, de la peau et des plaies. La sensibilité de l'écouvillonnage nasal est de 80 %, elle passe à 90 % s'il est en outre périnéal [40].

Les Entérobactéries productrices de Bêtalactamase à spectre élargi (EBLSE) et, particulièrement, *Klebsiella pneumoniae* multirésistante, retrouvées dans le tube digestif et détectées par écouvillonnage rectal [41].

Pour les autres bactéries multirésistantes (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*...), les réservoirs varient : oropharynx, bronches ou peau selon les pathologies des patients.

De plus, tous ces germes sont capables de survivre dans l'environnement du patient (surfaces sèches ou humides), ce qui constitue de nouveaux réservoirs potentiels.

Ce dépistage doit être systématique pour tout patient dans un contexte épidémique. En dehors de ce contexte (cas sporadiques), il est envisageable de le limiter :

- Soit aux patients hospitalisés en même temps qu'un patient colonisé ou infecté, pour détecter une éventuelle transmission croisée ;
- Soit aux patients à risque à l'admission, c'est-à-dire à ceux qui sont transférés d'un autre service ou d'un autre hôpital, qui ont été hospitalisés antérieurement (au cours des 3 dernières années) ou en long et en moyen séjour [39].

Ce dépistage des porteurs n'a d'intérêt que si la réponse du laboratoire est rapide (48 h) et largement divulguée dans le service.

#### b.2- Mesures d'hygiène et d'isolement

Les mesures d'hygiène sont la base de la prévention de la transmission croisée des microorganismes. Bien appliquées, elles peuvent suffire à arrêter un phénomène épidémique au sein d'un établissement de soins [42].

Les mesures d'hygiène permettent de limiter la transmission croisée, d'assurer une protection systématique des autres patients, des personnels de santé et de l'environnement de soin.

Chaque établissement doit disposer d'un protocole de précautions standards formalisé, enseigné et diffusé à l'ensemble des professionnels intervenant dans l'établissement.

De nombreux facteurs influencent l'application de ces mesures [43] : l'architecture du service (nombre de chambres individuelles, équipement en lavabo et dispositifs adéquats pour le lavage des mains) ; les ressources matérielles en savons,

essuie-mains, gants, tabliers et masques, ainsi que la gestion prévisionnelle des commandes et des stocks ; les ressources humaines.

Le manque de personnel induit une charge de travail, qui conduit souvent à une impossibilité réelle d'appliquer les mesures d'hygiène, même standard.

Concernant l'isolement, deux types sont préconisés :

- L'isolement géographique qui repose sur l'hospitalisation en chambre individuelle des patients fortement disséminateurs de bactéries multi-résistantes. Tout le matériel nécessaire aux soins du malade doit être présent dans la chambre et réserver à lui seul. Les allers et retours dans cette chambre doivent être réduits au minimal nécessaire.
- L'isolement technique vise lui aussi à interrompre la transmission croisée. Tout malade hospitalisé doit bénéficier d'un isolement technique standard qui repose sur l'hygiène des mains pour réduire la transmission manuportée [44], c'est-à-dire lavage des mains, le port de surblouse, de masque, et de gants non stériles à usage unique lors de tout contact avec le malade ou son environnement.

### b.3- Politique d'antibiothérapie

Dans une unité de soins, des cas d'infections à bactéries multi-résistantes conduisent les cliniciens à des prescriptions empiriques d'antibiotiques « de réserve », actifs sur ces bactéries, pour la majorité des malades, afin de leur donner toutes leurs chances de guérison en évitant un retard thérapeutique. Cette pratique est illustrée par une enquête sur la consommation des antibiotiques [45] : moins de 20 % des antibiotiques de réserve dispensés dans les services (Vancomycine, Téricoplanine, Imipénème, Ceftazidime) sont utilisés pour traiter les infections à bactéries multirésistantes.

Le reste des prescriptions s'adresse à des patients non porteurs de bactéries multi-résistantes, pour lesquels un traitement empirique a été instauré dans l'hypothèse d'une infection à bactérie multi-résistante. Cette pratique induit une surconsommation des antibiotiques encore actifs sur les bactéries multi-résistantes et pourrait favoriser l'émergence de nouvelles souches qui seraient résistantes à l'ensemble des antibiotiques. La diminution des infections à bactéries multi-résistantes dans une unité de soins devrait conduire à casser ce cercle vicieux en changeant les habitudes thérapeutiques et en diminuant ces prescriptions empiriques [46].

## **6. Les règles de bon usage des antibiotiques [47]**

La prévalence de la résistance bactérienne aux antibiotiques est préoccupante. Le choix d'antibiotiques efficaces est devenu difficile, voire impossible dans certaines infections à bactéries totalement résistantes aux antibiotiques. Au même temps, le nombre des antibiotiques mis à disposition est de plus en plus limité ces dernières années (peu de nouvelles molécules). Par ailleurs, cette prévalence de bactéries multirésistantes, et la gravité des infections qu'elles induisent, amènent à prescrire largement les quelques molécules encore actives, souvent les plus récentes et/ou de spectre étendu.

La HAS a proposé en avril 2008 des dispositions visant à favoriser la qualité des prescriptions des antibiotiques :

Les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription nominative datée et signée, portant le nom du malade et la durée prévisionnelle d'administration, et transmise à la pharmacie. Pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations, l'informatisation de la prescription et de la dispensation est indispensable. [47]

- ❖ Différentes techniques permettent d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie :
  - ✓ rédaction et utilisation, de protocoles facilement accessibles issus de recommandations ;
  - ✓ listes d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (comportant des renseignements cliniques et/ou bactériologiques simples, par exemple l'antibiogramme) ;
  - ✓ appel à un référent ou validation par ce dernier de la prescription de certains antibiotiques ;
  - ✓ utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription des antibiotiques comportant,
    - ✓ des liens avec les recommandations, des informations sur les résistances bactériennes,
    - ✓ des alertes prenant en compte les protocoles de service et les particularités du patient ; elle permet l'ajustement de l'antibiothérapie (arrêt, désescalade, maintien d'une association, changement d'antibiothérapie ou de modalités d'administration, etc.).
- ❖ L'ordonnance de la première antibiothérapie probabiliste d'une infection a une durée limitée à 3-4 jours.
- ❖ La réévaluation entre la 24e heure et la 72e heure afin d'apprécier l'évolution clinique, d'obtenir les données microbiologiques et de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne.
- ❖ La poursuite du traitement est soumise à l'avis d'un médecin sénior (médecin du service, infectiologue ou référent désigné).
- ❖ La durée d'une antibiothérapie ne dépasse pas une semaine sans justification.

a. **Recommandations concernant l'antibiothérapie curative**

Limiter l'antibiothérapie aux infections, dont l'origine bactérienne est documentée ou probable et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.

Respecter des posologies et des modalités d'administration adaptées aux antibiotiques et à la pathologie du patient (voie d'administration, dose de charge, rythme, monodose ou multidose journalière, perfusion continue, etc.) pour assurer des concentrations appropriées au site de l'infection.

Éviter le sous dosage qui est une des causes d'échec et le surdosage à l'origine de pathologies iatrogènes. Pour ces raisons, le recours au dosage sérique des antibiotiques est utile pour certaines molécules (glycopeptides, aminosides, voire d'autres antibiotiques).

Préférer pour les antibiotiques à efficacité comparable ceux dont le spectre est le plus étroit.

Pour les infections sévères, débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques (notamment antibiothérapie administrée dès la 1<sup>re</sup> heure dans le choc septique).

La durée de l'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine. Une antibiothérapie prolongée expose à un bénéfice/risque défavorable (résistances bactériennes augmentées, toxicité accrue).

Une désescalade thérapeutique voire un arrêt du traitement est envisageable chaque fois que possible, en fonction des données cliniques, des données microbiologiques et de l'évaluation du malade.

### **b. Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques**

Une monothérapie antibiotique est suffisante dans la plupart des infections. Le recours aux associations d'antibiotiques a pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux en diminuant rapidement l'inoculum bactérien, mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. Par conséquent, les prescriptions d'associations doivent être strictement limitées, outre les infections à mycobactéries, à des situations bien définies (infections sévères et microbiologiquement non documentées, infections à *Pseudomonas aeruginosa*, couples bactéries-antibiotiques à risque d'émergence de résistance).

Le maintien d'une association ne doit pas être poursuivi plus de 3 jours, sauf dans de rares situations.

### **c. Cycling - Mixing**

C'est une pratique qui vise à substituer périodiquement à l'échelle d'un hôpital ou d'un service un antibiotique à un autre antibiotique non exposé aux mêmes mécanismes de résistance.

En cas d'apparition d'une résistance bactérienne, la restriction temporaire d'antibiotique potentiellement incriminé dans l'apparition de la résistance peut trouver sa place dans un ensemble associant notamment le renforcement des mesures d'hygiène.

## **7. Le rôle des acteurs hospitaliers pour un bon usage des antibiotiques**

Le traitement des infections nécessite une collaboration étroite entre le clinicien, la pharmacie et le laboratoire de microbiologie.

a. **Le laboratoire microbiologique**

- Chaque hôpital doit bénéficier des services d'un laboratoire de microbiologie ou au moins d'un biologiste qualifié en bactériologie;
- L'implantation d'un système d'information médicale au sein de ces laboratoires est indispensable. Elle doit permettre le rendu immédiat des résultats microbiologiques avec interprétations dans les services cliniques, la gestion des dossiers patients, et la surveillance épidémiologique;
- Une bonne organisation et prise en charge technique des prélèvements permettant de réduire le délai entre leur réalisation et l'identification des bactéries et leur sensibilité aux antibiotiques, afin de réduire le délai entre le prélèvement et l'administration d'une antibiothérapie adéquate;
- Une surveillance épidémiologique des résistances des principales espèces bactériennes aux principaux antibiotiques considérés comme des indicateurs pertinents doit être régulièrement produite (au moins 1 fois/an) [47];
- Le développement d'un système opérationnel d'alerte capable de prévenir les services cliniques en cas de profil de résistance particulier, de mettre en place les mesures nécessaires (isolement, adaptation de l'antibiothérapie).

b. **La pharmacie**

- Les antibiotiques administrés par voie systémique appartiennent au registre des substances vénéneuses et doivent être prescrits sur ordonnance nominative. Le pharmacien les dispense après analyse pharmaceutique de l'ordonnance (identification du patient et du prescripteur, posologie et rythme d'administration.).
- Pour les antibiotiques, le pharmacien doit disposer d'un système d'informations permettant de s'assurer de la conformité de la prescription.

- La pharmacie doit fournir et actualiser la liste des antibiotiques disponibles, les recommandations de bonnes pratiques d'administration et les coûts de traitement journalier;
- La mise en œuvre d'un système d'informations permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques [48].

c. **Le service clinique**

- L'élaboration de protocoles spécifiques adaptés aux situations cliniques les plus fréquentes induisant l'emploi d'antibiotiques ;
- Le clinicien doit compléter une ordonnance nominative qui rappelle les modalités de prescription, les indications et la posologie journalière et précise la durée du traitement;
- La prescription initiale et sa réévaluation doivent être inscrites dans le dossier du patient. Les informations concernant l'antibiothérapie doivent être écrites dans la lettre de sortie du patient;
- Les échecs d'une antibiothérapie doivent faire l'objet d'une analyse;
- L'équipe soignante doit veiller à l'administration effective, à la précocité, aux modalités d'administration et à la traçabilité des antibiotiques prescrits [47, 49,50]

## Discussion des résultats

La consommation globale d'antibiotiques a connu une augmentation considérable au niveau mondial. Un rapport de la PNAS s'appuyant sur l'étude de 76 pays révèle une augmentation de 65% entre 2000 et 2015 tout en rappelant que la résistance bactérienne conduite par cette consommation constitue une menace sanitaire mondiale grandissante. [51]

Au Maroc comme à l'échelle mondiale, la consommation des antibiotiques est une préoccupation majeure du système de santé. Selon les données de l'International Medical Statistics (IMS) sur le développement de la consommation d'antibiotiques, les Marocains ont, en 10 ans, augmentés leur consommation d'antibiotiques de 42 %, soit 7,01 DDJ/1000hab/J en 1994 contre 9,96 DDJ/1000 hab/J en 2004 [52].

Une autre étude réalisée par Inouss et al. a démontré que la consommation des antibiotiques au Maroc a augmenté en passant de 9,68 DDJ/1000 Hab/jour en 2003 à 13,85 DDJ/1000Hab/jour en 2012 [53]. La consommation globale d'antibiotiques en 2012 était prédominée par la classe des Pénicillines à large spectre à raison de 59%, suivie par les Tétracyclines et les Macrolides.

De multiples études ont montré que plus de 60 à 70 % des patients ont été sous antibiothérapie à un moment donné de l'hospitalisation [54].

Le développement perpétuel de nouvelles résistances bactériennes est un problème majeur de l'antibiothérapie en ville mais surtout en milieu hospitalier. Ce qui impose une réadaptation régulière, qualitative et quantitative des traitements. Le lien causal entre la consommation d'antibiotiques et l'incidence de résistances bactériennes a été confirmé par plusieurs auteurs que ce soit pour un patient donné ou plus largement au niveau d'une population hospitalière [55–56]. Dans ces conditions, une prescription excessive ou une prescription inadaptée peut majorer le développement des résistances bactériennes [57–58]. Les services les plus

consommateurs des antibiotiques sont soumis à une pression de sélection de germes multi-résistants aux concentrations minimales inhibitrices élevées, ce qui réduit les alternatives thérapeutiques et conduit à des posologies élevées et/ou à des associations d'antibiotiques. Ceci crée un cercle vicieux et un lien complexe entre consommations d'antibiotique et développement de résistances bactériennes.

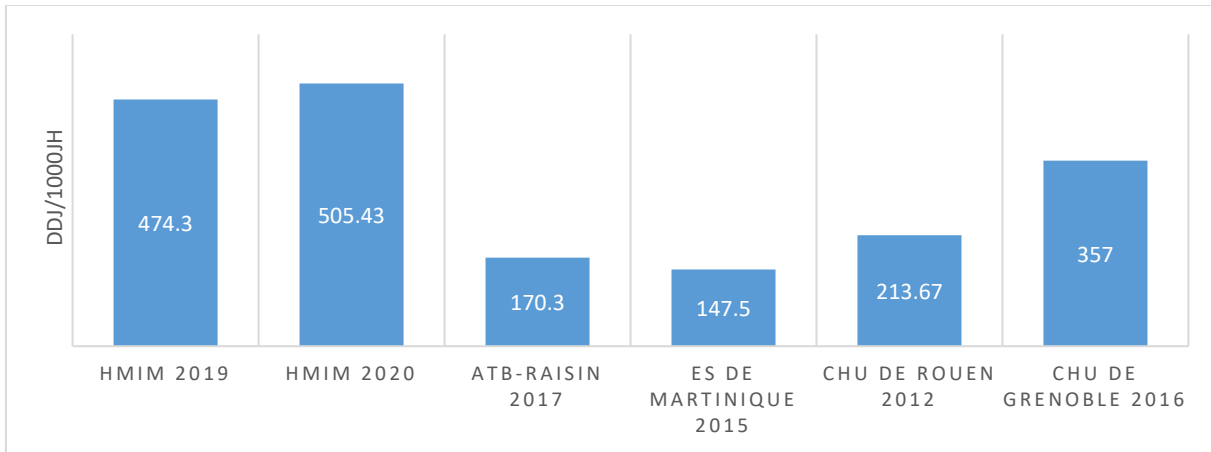
Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital doit intégrer des données de consommations et une surveillance étroite de la résistance aux antibiotiques. C'est pourquoi l'évaluation de la consommation des antibiotiques constitue le premier pas sur le chemin de la rationalisation de l'utilisation.

## I. Analyse des résultats

### 1. L'analyse de la consommation globale en antibiotiques critiques en nombre de DDJ/1000JH

Tableau 6 : comparaison de la consommation globale d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH

Etudes	HMIM 2019	HMIM 2020]	ATB-raisin 2017 [59]	ES de Martinique 2015 [60]	CHU de Rouen 2012 [61]	CHU de Grenoble 2016 [62]
Consommation globale des antibiotiques critiques en DDJ/1000JH	474,30	505.43	170.3	147.5	213.67	357



**Figure4 : comparaison de la consommation globale d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH**

L'analyse de la consommation globale en antibiotiques critiques a montré une consommation de 474,30 DDJ/1000JH en 2019 et de 505.43 DDJ/1000JH en 2020. Alors que le calcul du pourcentage de variation entre les années 2019 et 2020 a révélé une augmentation de la consommation globale de ces antibiotiques de 6.56 %. On peut expliquer cette augmentation par la situation épidémiologique due à la propagation du coronavirus au Maroc depuis mars 2020, et la nature des patients hospitalisés dans l'hôpital My Ismail Meknès (HMIM) durant cette période, qui sont exposés à des hospitalisations de longue durée et aux surinfections nosocomiales nécessitant l'utilisation des antibiotiques critiques et par conséquent une augmentation dans la consommation de cette catégorie d'antibiotiques critiques.

Concernant la comparaison avec d'autres études on va utiliser les résultats de 2019 où il n'y a pas de coronavirus, pour avoir une comparaison plus fiable.

Ces résultats restent très loin de certaines données de la littérature à savoir une étude Française réalisée par le réseau antibiotique raisin en 2017[59] avec 170.3 DDJ/1000JH et l'étude réalisée aux établissements de santé de Martinique en 2015 avec 147.5 DDJ/1000JH [60] et autre étude réalisée dans le CHU de Rouen en 2012

avec 213.67 DDJ/1000JH [61] alors qu'elles restent un peu proches à celle du CHU de Grenoble avec 357 DDJ/1000JH [62]. (tableau6)

Parmi les raisons de cette différence on trouve en partie la consommation, par ces établissements, d'autres molécules qui appartiennent à la liste des antibiotiques critiques élaborée par l'ANSM et actualisée en 2015 et qui ne sont pas utilisées chez nous à savoir : piperacilline + tazobactam, ticarcilline + acide clavulanique, daptomycine, linezolide, tigecycline, fosfomycine injectable, phenicoles, témocilline, autres C3G et autres pénèmes (imipénème, méropénème, doripénème).

Si on fait la somme de la consommation de ces antibiotiques pour avoir une idée sur la consommation globale des antibiotiques critiques dans ces établissements on trouve : 204.63DDJ/1000JH pour les établissements de santé réseau ATB Raisin 2017, 190.91 DDJ/1000JH pour les établissements de santé de Martinique, 281.91DDJ/1000JH pour le CHU de Rouen et 381 pour le CHU de Grenoble.

Cependant notre consommation en antibiotiques critiques (474.30 DDJ/1000JH en 2019) reste très augmentée par rapport aux autres établissements. On peut expliquer cette grande différence par la politique développée et suivie en France qui correspond aux recommandations du conseil de l'Union Européenne en matière de surveillance de la résistance aux antibiotiques et de l'utilisation de ces derniers.

Cette surveillance a comme objectifs :

- Quantifier et décrire la consommation des antibiotiques dans les différents secteurs d'activité clinique et les différents types d'établissements de santé.
- Suivre l'évolution dans le temps de ces indicateurs.
- Inciter chaque établissement participant :
  - ✓ à surveiller la consommation des antibiotiques, en utilisant une méthodologie et des outils en cohérence avec les recommandations

nationales, et à mettre ses résultats de consommation d'antibiotiques en parallèle avec les résistances bactériennes,

- ✓ à se situer par rapport à des établissements comparables,
- ✓ à analyser les différences, afin d'identifier des pistes d'évaluation complémentaire pour optimiser l'utilisation des antibiotiques. [59]

La mise en œuvre de ces recommandations a permis une réduction dans la consommation des antibiotiques critiques dans ces établissements, cela nous pousse à réfléchir sur des mesures correctives qui visent à contrôler l'utilisation de cette classe critique d'ATB et de les préserver au maximum possible.

## 2. L'analyse de la consommation par familles d'antibiotiques critiques

Tableau 7 : comparaison de la consommation par familles d'antibiotiques critiques en DDJ/1000JH

Lieu		<i>CHU de Rouen 2012 [61]</i>	<i>CHU de Grenoble 2016 [62]</i>	<i>hôpital tertiaire de Shanghai 2013 [65]</i>	<i>H.UNIV ERSITAI RE DE NANCY 2008 [63]</i>	<i>Hôpital Mackay Memorial, Taipei, Taiwan 2010[64]</i>	<i>ATB-raisin 2017 [59]</i>	<i>ES de Martini que2015 [60]</i>	<i>HMIM 2019</i>	<i>HMIM 2020</i>
<b>B LACTAMINES</b>	<i>amoxicilline acide clavulanique</i>	153.36	186	9.78	----- ----	----- --	108.71	111.6	268.48	172.69
	<i>céphalosporines de 3eme génération</i>	31.61	50	35.41	91.4	43	36.94	32.9	78.54	82.54
	<i>pénèmes</i>	7.48	28	7.31	18.1	48	6.15	9.8	21.19	41.30

Lieu	<i>CHU de Rouen 2012 [61]</i>	<i>CHU de Grenoble 2016 [62]</i>	<i>hôpital tertiaire de Shanghai 2013 [65]</i>	<i>H.UNIV ERSITA RE DE NANCY 2008 [63]</i>	<i>Hôpital Mackay Memorial, Taipei, Taiwan 2010[64]</i>	<i>ATB-raisin 2017 [59]</i>	<i>ES de Martini que2015 [60]</i>	<i>HMIM 2019</i>	<i>HMIM 2020</i>
<b>FAMILLES THERAPEUTIQUES</b>									
<b>MACROLIDES</b>	----- ---	24	----- -	-----	-----	1.78		6,18	100,0 7
<b>AMINOGLYCOSIDES</b>	28.1	----- -	3.08	14.9	47	8.85	9.8	32.81	29.24
<b>FLUOROQUINOLONS</b>	47.13	32	52.41	113.1	52	34.79	26.9	51.36	59.79
<b>POLYMYXINES</b>	----- ---	37	-----	-----	-----	1.0	0.4	8,94	14,54
<b>GLYCOPEPTIDES</b>	16.4	----- -	----- -	24.8	-----	6.49	2.3	6.06	5.26

L'analyse de la consommation par familles d'antibiotiques critiques a montré que les bêtalactamines représentent la famille la plus consommée avec une diminution de 19.4 % entre 2019 (368.21 DDJ/1000JH) et 2020 (296.53DDJ/1000JH).

Cependant d'autres études rapportent des consommations plus faibles telles que l'étude du réseau ATB Raisin 2017 avec 151.8 DDJ/1000JH, 154.3 DDJ/1000JH pour les établissements de santé de Martinique 2015 et 192.45 DDJ/1000JH pour le CHU de Rouen, alors que le CHU de Grenoble a eu une consommation relativement voisine avec 264 DDJ/1000JH.

Ainsi, l'amoxicilline protégée a connu une diminution de consommation passant de 268.48 DDJ/1000JH en 2019 à 172.69 DDJ/1000JH en 2020, cette consommation est proche à celle de CHU de Grenoble 186 DDJ/1000JH et celle de CHU de Rouen 153.36 DDJ/1000JH. Mais elle reste beaucoup plus consommée par rapport aux

établissements de santé (ES) Français réseau ATB Raisin et les ES de Martinique avec respectivement : 108.71 DDJ/1000JH et 111.6 DDJ/1000JH

Pour les céphalosporines (ceftazidime incluse) la consommation a connu une légère augmentation passant de 78.54 DDJ/1000JH en 2019 à 82.54 DDJ/1000JH en 2020 ; résultat proche à l'étude de l'hôpital universitaire de Nancy 2008 [63] avec 91.4 DDJ/1000JH, mais ça reste très augmenter par rapport aux autres études.

Alors que pour les antibiotiques de réserve la consommation des pénèmes a connu une augmentation de 94% passant de 21.19 DDJ/1000JH en 2019 à 41.30 DDJ/1000JH en 2020, ce résultat est proche des études réalisées à l'hôpital universitaire de Nancy 2008 et au CHU de Grenoble 2016 avec respectivement 18.1 DDJ/1000JH et 28 DDJ/1000JH, et supérieur à l'étude réalisée au CHU de Rouen avec 7.48 DDJ/1000JH et aux autres études, alors qu'il est inférieur à l'étude réalisée à l'Hôpital Mackay Mémorial, Taipei, Taïwan 2010 [64] avec 48 DDJ/1000JH.

En 2ème position les fluoroquinolones avec une léger augmentation passant de 51.63 DDJ/1000JH en 2019 à 59.79 DDJ/1000JH en 2020, suivi par les aminoglycosides en 3e position avec respectivement 32.81 DDJ/1000JH en 2019 et 29.24 DDJ/1000JH en 2020, et les polymixines en 4eme position avec une augmentation passant e 8,94 DDJ/1000JH en 2019 à 14,54 DDJ/1000JH en 2020. Les macrolides (représentés par l'azithromycine) en 5eme position avec 6,18 DDJ/1000JH en 2019 et 100,07 DDJ/1000JH en 2020, cette augmentation importante est due à l'hospitalisation de patients traités par le protocole de traitement anti covid-19. En dernière position on trouve les glycopeptides avec 6.06 DDJ/1000JH en 2019 et 5.26 DDJ/1000JH en 2020.

L'azithromycine n'était pas mentionnée dans la liste ANSM 2013. Bien que la pression de sélection de l'azithromycine soit admise de par sa longue demi-vie, il

n'est pas mis en évidence de signal sur un plan épidémiologique et la consommation de cet antibiotique reste limitée. Cependant une vigilance est requise pour un suivi épidémiologique et les consommations de cet antibiotique.

Si on compare nos résultats avec d'autres études on remarque que pour les Fluoroquinolones notre consommation est proche de l'étude de l'hôpital tertiaire de Shanghai 2013 [65] (52.41 DDJ/1000JH) et le CHU de Rouen (47.13 DDJ/1000JH), supérieure à l'étude de CHU de Grenoble (26 DDJ/1000JH) et l'étude des ES de Martinique (26.9DDJ/1000JH) et inférieure à l'étude de l'hôpital universitaire de Nancy 2008 (113.1 DDJ/1000JH).

Quant à la consommation des aminoglycosides notre consommation est proche à celle de CHU de Rouen (28.1DDJ/1000JH), supérieure à celle de l'hôpital tertiaire de Shanghai 2013 (3.08DDJ/1000JH) et des ES de Martinique et du réseau ATB RAISIN et inférieure à celle de l'Hôpital Mackay Mémorial, Taipei, Taïwan 2010 (47DDJ/1000JH).

Pour les polymixines notre consommation est supérieure à celle des ES de Martinique et du réseau ATB Raisin avec respectivement 0.4 DDJ/1000JH et 1.0 DDJ/1000JH mais reste très faible par rapport à l'étude de CHU de Grenoble avec 37 DDJ/1000JH.

Concernant les macrolides notre consommation (6.18DDJ/1000JH en 2019) est supérieure à celle du réseau ATB RAISIN 2017 (1.78DDJ/1000JH) et inférieure à celle du CHU de Grenoble (24DDJ/1000H).

Quant à la consommation des glycopeptides notre consommation est proche à celle de l'étude du réseau ATB RAISIN (6.42DDJ/1000JH) et très faible par rapport à l'hôpital universitaire de Nancy 2008 (24.8DDJ/1000H)

### 3. L'analyse de la consommation par familles d'antibiotiques critiques et par secteurs d'activités

#### a. Consommation des Céphalosporines de 3eme génération (C3G)

Tableau8 : comparaison de la consommation des Céphalosporines de 3eme génération (C3G) par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Secteurs d'activités	HMMI 2019	ATB-raisin 2017[59]	ES de Martinique 2015[60]	CHRMT 2014[66]
Médecine	93.19	57.3	63.6	148.2
Chirurgie	67.47	41.2	69,1	156.3
Réanimation	344.39	177.8	----	245.1
Gynécologie	5.25	8.8	21.4	-----
psychiatrie	0	0.5	1.5	-----

L'analyse de la consommation des C3G (ceftazidime incluse) par secteurs d'activités a montré que les secteurs de réanimation et de médecine sont les plus prescripteurs avec respectivement 344.39 DDJ/1000JH et 93.19 DDJ/1000JH suivi par le secteur de chirurgie avec 67.47 DDJ/1000JH. Le secteur de gynécologie est le moins prescripteur avec 5.25 DDJ/1000JH. Si on compare nos résultats avec ceux de l'étude du réseau ATB Raisin 2017 on remarque, là aussi que les secteurs de réanimation et de médecine sont les plus prescripteurs mais avec une consommation beaucoup moins faible avec successivement 177.8DDJ/1000JH et 57.3DDJ/1000JH, suivi par le secteur de chirurgie 41.2DDJ/1000JH. Alors que pour les ES de Martinique la consommation des C3G est proche de notre étude en secteur de chirurgie, moins en médecine et plus élevée en gynécologie 21.4DD/1000JH. Pour l'étude réalisée au

CHRMT 2014 [66] la consommation des C3G en réanimation est moins élevée alors qu'elle est plus élevée en secteur de médecine et de chirurgie.

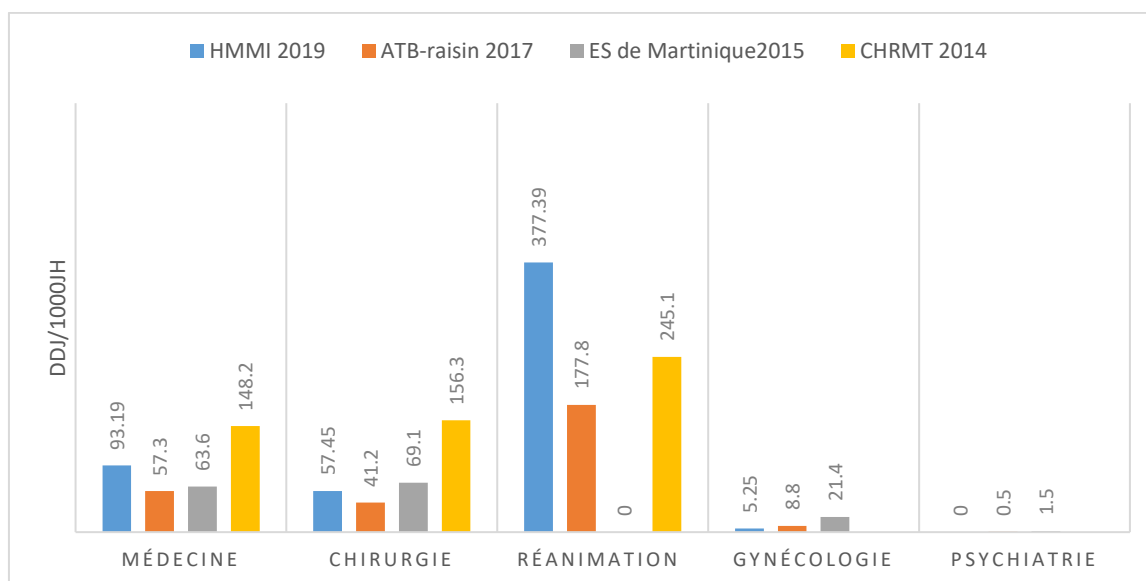


Figure 5 : comparaison de la consommation des Céphalosporines de 3eme génération (C3G) en DDJ/1000JH

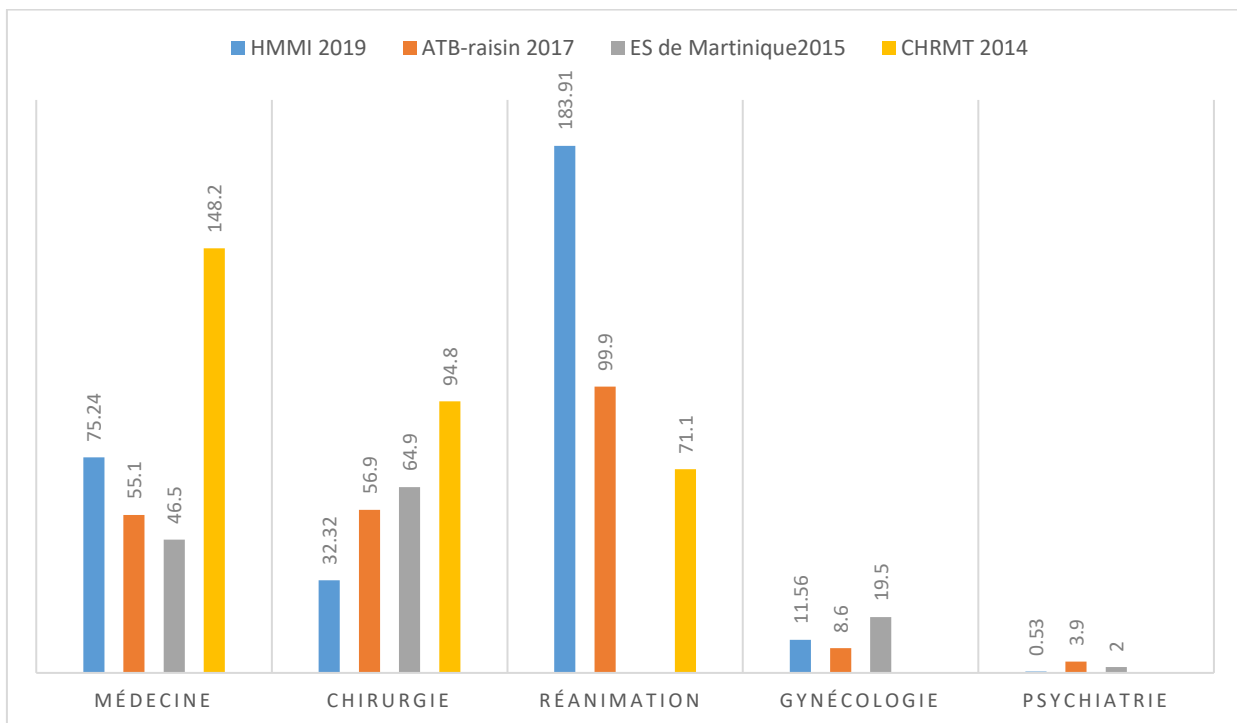
### b. Consommation des Fluoroquinolones

Tableau9 : comparaison de la consommation des fluoroquinolones par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Secteurs d'activités	HMMI 2019	ATB-raïsin 2017[59]	ES de Martinique 2015 [60]	CHRMT 2014[66]
Médecine	75.24	55.1	46.5	148.2
Chirurgie	32.32	56.9	64.9	94.8
Réanimation	183.91	99.9	-----	71.1
Gynécologie	11.56	8.6	19.5	-----
psychiatrie	0.53	3.9	2.0	-----

Pour les Fluoroquinolones le secteur le plus prescripteur est la réanimation avec 183.91 DDJ/1000JH, suivi par le secteur de médecine et de chirurgie avec

respectivement 75.24 DDJ/1000JH et 32.32 DDJ/1000JH. En comparant nos résultats avec ceux du réseau ATB Raisin on trouve que le secteur de réanimation est le plus prescripteur avec une consommation moins élevée presque la moitié 99.9 DDJ/1000JH. Pour le secteur de chirurgie la consommation des fluoroquinolones est plus élevée dans les 2 études alors qu'elle est moins élevée en médecine. Cependant pour l'étude du CHRMT 2014 la consommation en secteur de réanimation est très faible par rapport à notre étude alors qu'elle plus élevée en secteur de médecine et de chirurgie avec respectivement 148.2 DDJ/1000JH et 94.8 DDJ/1000JH.



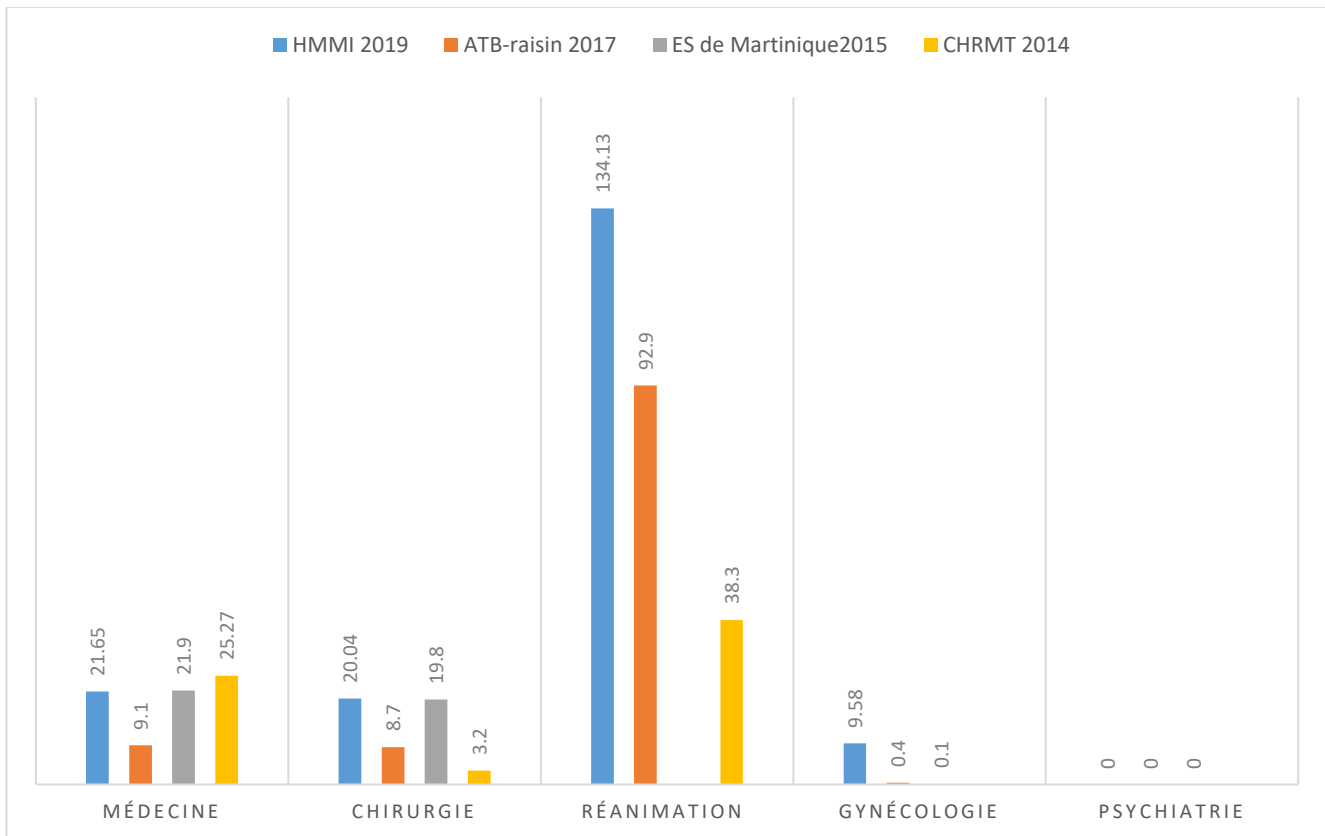
**Figure6 : comparaison de la consommation des fluoroquinolones par secteur d'activité en DDJ/1000JH**

c. **Consommation des carbapénèmes**

Tableau 10 : comparaison de la Consommation des Carbapénèmes par secteur  
d'activité en DDJ/1000JH:

Secteurs d'activités	HMMI 2019	ATB- raisin 2017[59]	ES de Martinique2015 [60]	CHRMT 2014[66]
Médecine	21.65	9.1	21.9	25.27
Chirurgie	20.04	8.7	19,8	3.2
Réanimation	134.13	92.9	-----	38.3
Gynécologie	9.58	0.4	0.1	-----
psychiatrie	0	0	0	-----

L'analyse de la consommation des Carbapénèmes par secteur d'activité a montré que le secteur de réanimation est le plus prescripteur avec 134.13DDJ/1000JH, suivi par les secteurs de médecine et de chirurgie avec respectivement 21.65 DDJ/1000JH et 20.04 DDJ/1000JH. Le même ordre retrouvé dans l'étude du réseau ATB Raisin et du CHRMT 2014 avec des consommations moins faibles, sauf en secteur de médecine où la consommation du CHRMT est proche à celle de notre étude avec 25.27 DDJ/ 1000JH Pour l'étude des ES de Martinique la consommation des carbapénèmes est presque la même que notre étude en secteur de médecine et de chirurgie alors qu'elle est très faible en gynécologie.



**Figure7 : comparaison de la Consommation des Carbapénèmes par secteur d'activité en DDJ/1000JH**

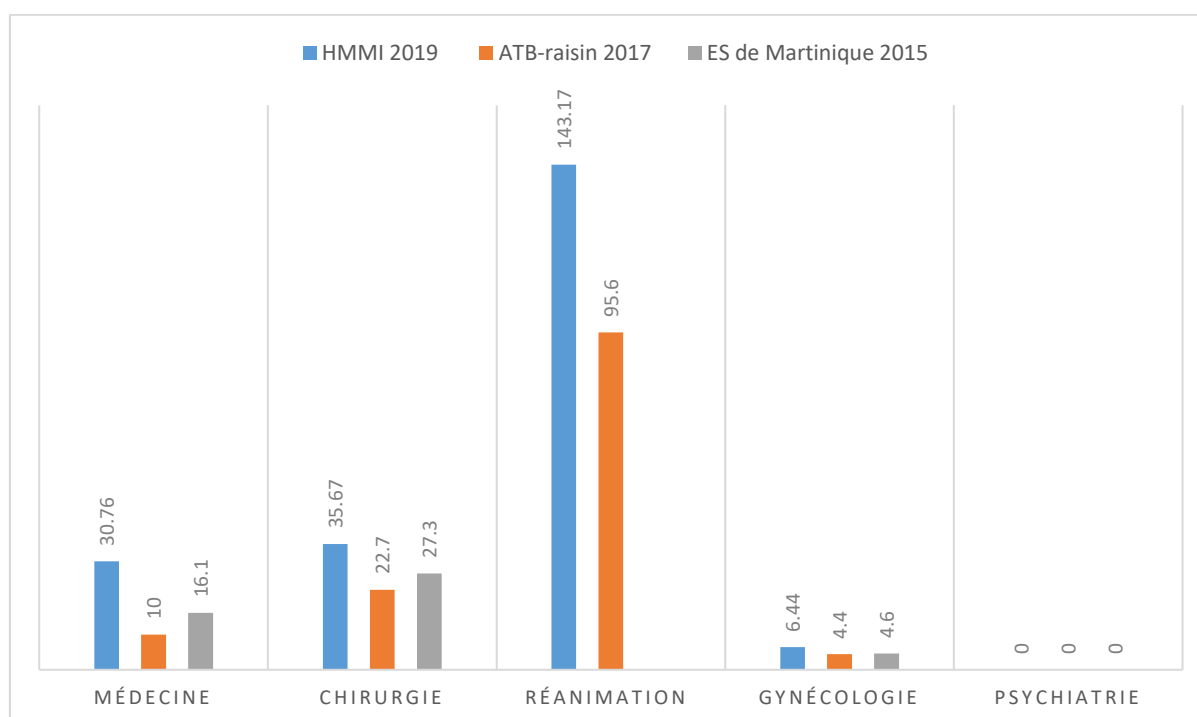
**d. Consommation des Aminoglycosides**

Bien qu'ils puissent répondre à la définition des antibiotiques critiques, au sens d'antibiotiques de dernier recours, les aminosides n'avaient pas été inclus dans la liste des antibiotiques critiques de 2013 compte tenu d'une utilisation ciblée de cette famille d'antibiotiques administrés par voie injectable et à index thérapeutique étroit (néphrotoxicité et ototoxicité). Par ailleurs, l'ANSM avait diffusé en 2011 un document de bon usage des aminosides par voie injectable. En tenant compte des données épidémiologiques et de l'absence de signal particulier d'augmentation des consommations, leur intégration dans la liste des antibiotiques critiques n'a toujours pas lieu d'être en 2015. [4]

**Tableau 11 : comparaison de la consommation des aminoglycosides par secteur  
 d'activité en DDJ/1000JH**

Secteurs d'activités	HMMI 2019	ATB-raisin 2017[59]	ES de Martinique 2015[60]
Médecine	30.76	10	16.1
Chirurgie	35.67	22.7	27.3
Réanimation	143.17	95.6	-----
Gynécologie	6.44	4.4	4.6
psychiatrie	0	0	0

Pour leur consommation dans l'HMIM, le secteur de réanimation est le plus prescripteur avec 143.17 DDJ/1000JH, suivi par le secteur de chirurgie puis médecine. Le même ordre retrouvé dans l'étude du réseau ATB Raisin et celle des ES de Martinique avec des consommations moins faibles.



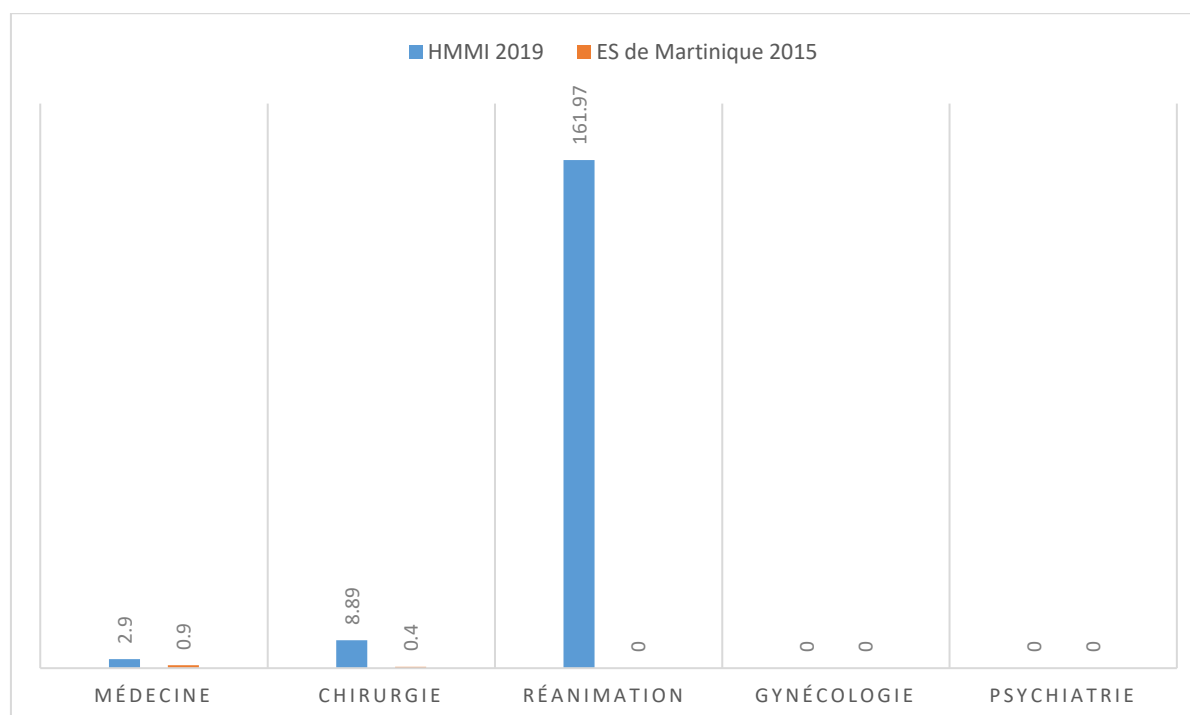
**Figure8 : comparaison de la consommation des aminoglycosides par secteur  
 d'activité en DDJ/1000JH**

e. **Consommation des polymixines (colimycine)**

**Tableau 12 : comparaison de la consommation des polymixines par secteur  
 d'activité en DDJ/1000JH**

Secteurs d'activités	HMMI 2019	ES de Martinique 2015[60]
Médecine	2.9	0.9
Chirurgie	8.89	0.4
Réanimation	161.97	
Gynécologie	0	0
psychiatrie	0	0

Pour les polymyxines le secteur de réanimation est le plus prescripteur avec 161.97 DDJ/1000 JH, alors qu'elle est faiblement consommée par le secteur de chirurgie et de médecine avec respectivement 8.89 DDJ/1000 JH et 2.9 DDJ/1000 JH. En comparaison avec l'établissement de santé de Martinique 2015 on trouve des consommations très faibles dans les secteurs de médecine (0.9 DDJ/1000 JH) et de chirurgie (0.2 DDJ/1000 JH) mais on n'a pas de données concernant la réanimation.



**Figure 9 : comparaison de la consommation des polymixines par secteur d'activité  
 en DDJ/1000JH**

### f. Consommation des Glycopeptides

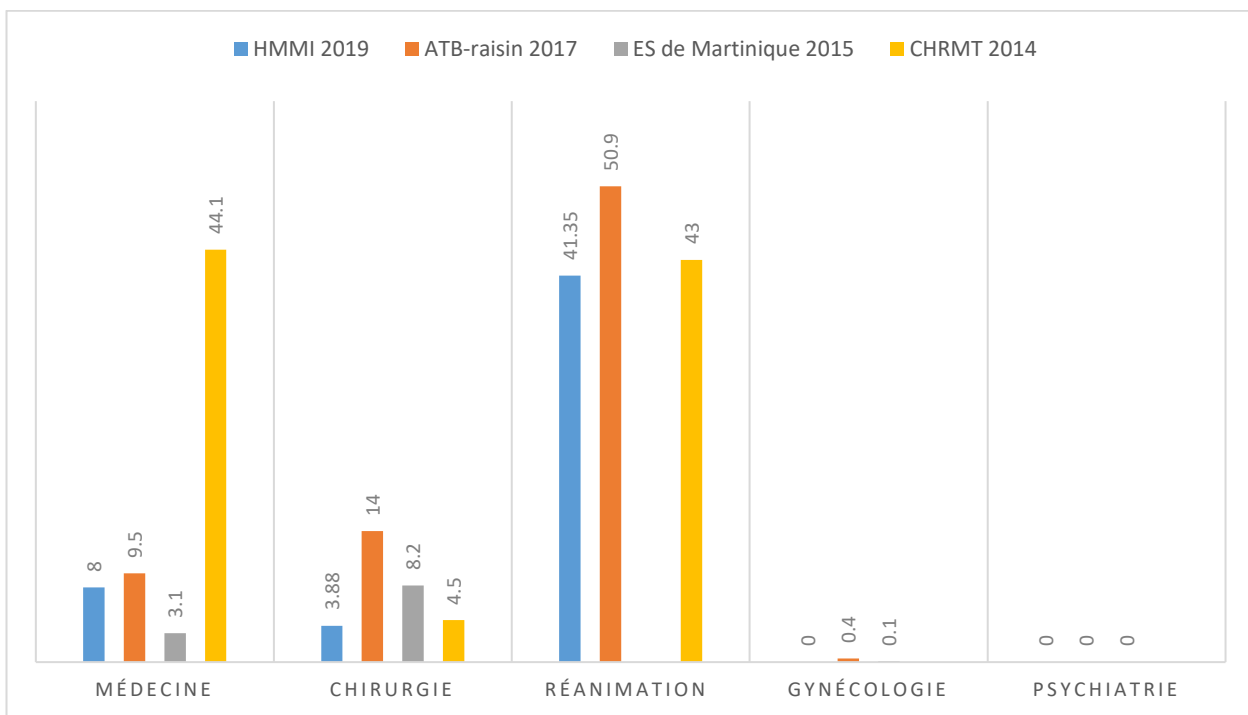
Les glycopeptides n'étaient pas mentionnées dans la liste ANSM 2013. Dans le cadre de l'actualisation, il a été décidé de les ajouter dans la catégorie des antibiotiques de dernier recours, dans la sous-catégorie "vis-à-vis des Cocci à Gram positif", en précisant, par le biais d'un astérisque, qu'ils sont particulièrement générateurs de résistances bactériennes. Il a été pris en compte non seulement l'augmentation des ventes/consommation en vancomycine mais également le fait que la vancomycine exerce une forte pression de sélection. A ce titre, il est souligné des signaux épidémiologiques montrant une augmentation des entérocoques résistants aux glycopeptides en France entre 2005 et 2009 pour laquelle il est toutefois constaté une certaine maîtrise de la situation grâce aux mesures de contrôle. [4]

Tableau 13 : comparaison de la consommation des glycopeptides par secteur d'activité en DDJ/1000JH

Secteurs d'activités	HMMI 2019	ATB-raisin 2017[59]	ES de Martinique 2015[60]	CHRMT 2014 [66]
Médecine	8	9.5	3.1	44.1
Chirurgie	3.88	14.0	8,2	4.5
Réanimation	41.35	50.9	-----	43
Gynécologie	0	0.4	0.1	-----
psychiatrie	0	0	0	-----

Concernant leur consommation dans l'HMIM le secteur de réanimation est le plus prescripteur avec 41.35 DDJ/1000JH, la même chose pour l'étude du réseau ATB Raisin avec une consommation cette fois ci un peu plus élevée (50.9 DDJ/1000JH).

Suivi par le secteur de médecine puis la chirurgie alors que dans les 2 études réalisées par le réseau ATB RAISIN 2017 et celle des ES de Martinique le secteur de chirurgie devance celui de médecine dans la consommation des glycopeptides avec un nombre de DDJ/1000JH un peu plus élevée que notre étude. Pour l'étude réalisée au CHRMT la consommation des glycopeptides est proche que la nôtre en réanimation et en chirurgie avec respectivement 43 DDJ/1000JH et 4.5 DDJ/1000JH, alors qu'elle est plus élevée en médecine.

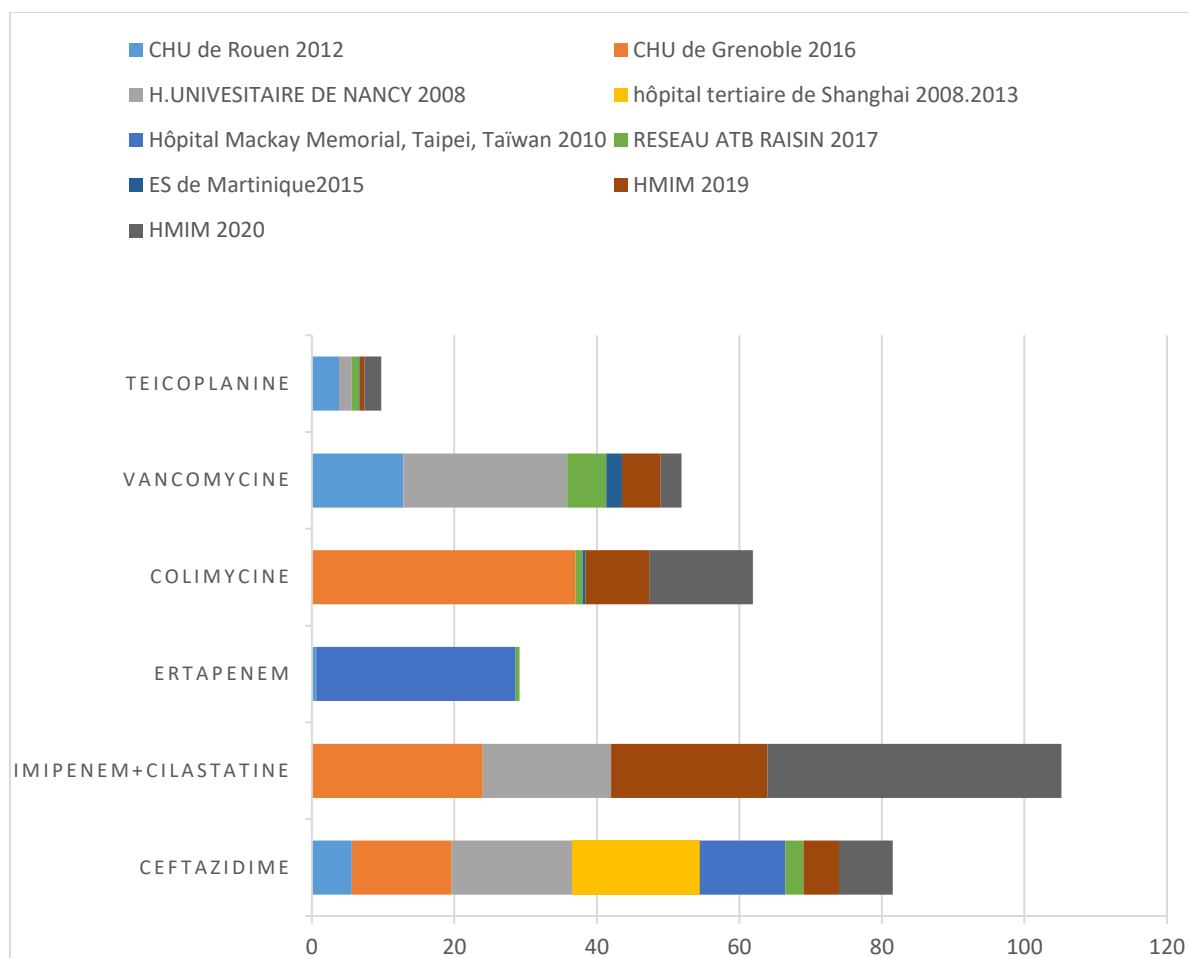


**Figure10 : comparaison de la consommation des glycopeptides par secteur d'activité en DDJ/1000JH**

#### 4. Analyse de la consommation globale des antibiotiques de dernier recours par molécule

Tableau 14 : comparaison de la consommation globale des antibiotiques de dernier recours par molécule en DDJ/1000JH

Antibiotiques de dernier recours	<i>CHU de Rouen 2012 [61]</i>	<i>CHU de Grenoble 2016 [62]</i>	<i>H.UNIV ESITAI RE DE NANCY 2008 [63]</i>	<i>hôpital tertiaire de Shanghai 2008.2 013 [65]</i>	<i>Hôpital Mackay Memorial Taipei, Taiwan 2010 [64]</i>	<i>RESEA U ATB RAISIN 2017 [59]</i>	<i>ES de Martinique 2015 [60]</i>	<i>HMIM 2019</i>	<i>HMIM 2020</i>
CEFTAZIDIME	5.62	14	17	17.81	12	2.55	----	4.99	7.55
IMIPENEM+CI LASTATINE	----	24	18.01	-----	-----	-----	----	21,9	41,3
ERTAPENEM	0.6	----- ---	---	-----	28	0.55	-----	0.0	0.0
COLIMYCINE	----- ---	37	----- -	----- -	-----	1.0	0.4	8.94	14.54
VANCOMYCIN E	12,58	----- -	23	-----	-----	5.46	2.2	5.44	2.91
TEICOPLANIN E	3,82	----- ---	1.8	-----	-----	1.03	0.1	0.62	2.35



**Figure 11 : comparaison de la consommation globale des antibiotiques de dernier recours par molécule en DDJ/1000JH**

La consommation de la ceftazidime a connu une augmentation passant de 4.99 DDJ/1000JH en 2019 à 7.55 DDJ/1000JH en 2020, l'imipénèm+celastatine a presque doubler sa consommation entre 2019 et 2020 passant de 21.9 DDJ/1000JH à 41.3 DDJ/1000JH, la colimycine et la teicoplanine eux aussi ont connu une augmentation entre 2019 et 2020 passant respectivement de 8.94 DDJ/1000JH et 0.62 DDJ/1000JH en 2019 à 14.54 DDJ/1000JH et 2.35 DDJ/1000JH en 2020, alors que la vancomycine sa consommation a baisser passant de 5.44 DDJ/1000JH en 2019 à 2.91 DDJ/1000JH en 2020; l'ertapénèm n'était pas consommée durant les 2 années de notre étude.

Si on compare nos résultats (2019) avec ceux d'autres études on trouve que pour la ceftazidime notre consommation était proche du CHU de Rouen avec 5.62 DDJ/1000JH et inférieure à d'autres études à savoir le CHU de Grenoble avec 14

DDJ/1000JH et l'hôpital tertiaire de Shanghai avec 17.81 DDJ/1000JH. Pour l'imipénèm+cilastatine notre consommation était un peu plus par rapport à l'hôpital universitaire de Nancy 2008 avec 18.01 DDJ/1000JH et un peu moins par rapport au CHU de Grenoble avec 24 DDJ/1000JH.

Concernant la colimycine on trouve qu'elle est très faiblement consommée par rapport au CHU de Grenoble avec 37 DDJ/1000JH, alors qu'elle est plus consommée par rapport aux ES de Martinique et l'étude du réseau ATB RAISIN avec respectivement 0.4 et 1.0 DDJ/1000JH.

Pour la vancomycine notre consommation était voisine à celle de l'étude du réseau ATB RAISIN avec 5.46DDJ/1000JH, un peu plus que l'étude des ES de Martinique et inférieure aux 2 études de CHU de Rouen et l'hôpital universitaire de Nancy 2008 avec respectivement 12.58 et 23 DDJ/1000JH.

Concernant la teicoplanine notre consommation était proche à celle de l'étude du réseau ATB RAISIN avec 1.03 DDJ/1000JH et inférieur à celle du CHU de Rouen avec 3.82 DDJ/1000JH.

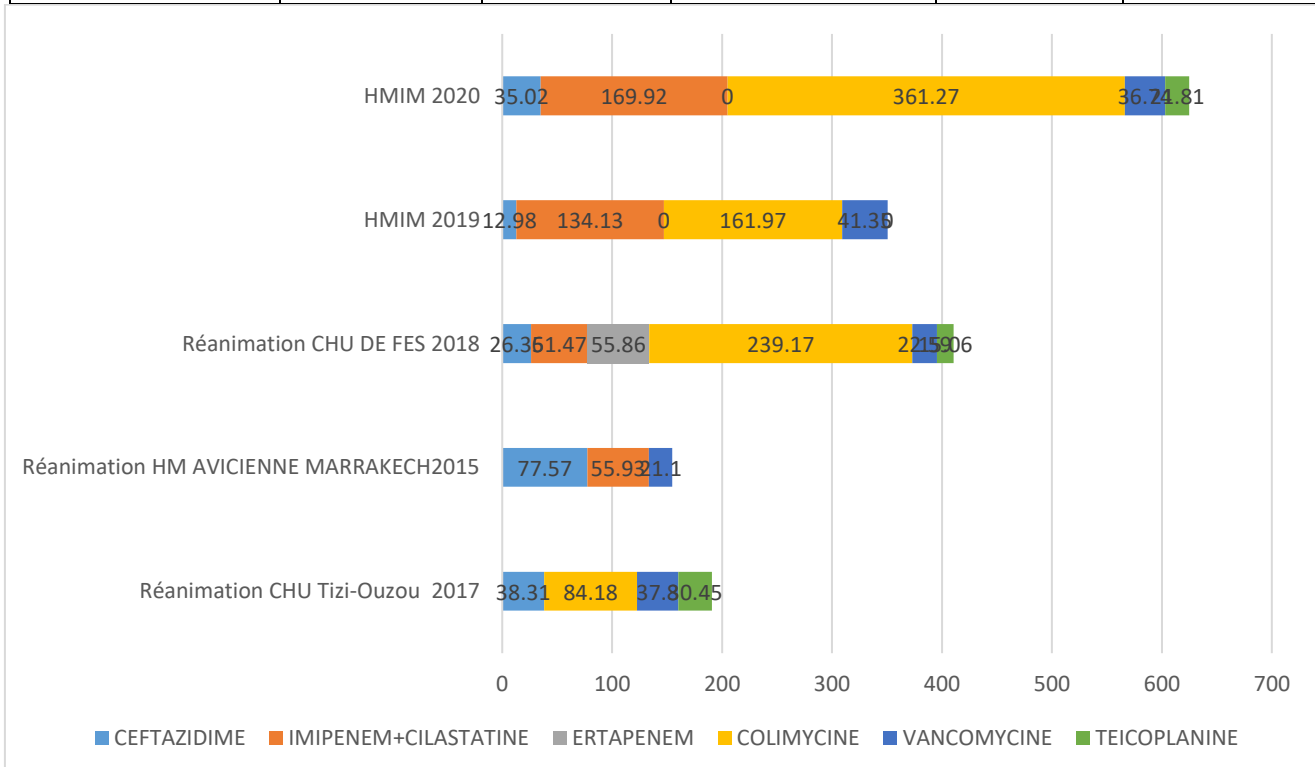
## **5. Analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule et par secteur d'activité**

On a observé dans la partie de l'analyse de la consommation par familles d'antibiotiques et par secteurs d'activités que le secteur de réanimation est le plus prescripteur de toutes les familles d'antibiotiques inclus dans notre étude, suivi par le secteur de médecine et de chirurgie en matière de consommation des antibiotiques de dernier recours, pour cette raison on va insister dans cette partie sur la consommation des antibiotiques de dernier recours dans le secteur de réanimation, de médecine, et de chirurgie.

a. **Analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de réanimation**

**Tableau 15 : comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de réanimation en DDJ/1000JH**

CONSOMMATION DES ATB DE DERNIER REOURS EN DDJ/1000JH SECTEUR REANIMATION	<i>Réanimation CHU Tizi-Ouzou 2017 [67]</i>	<i>Réanimation HM AVICIENNE MARRAKEC H2015 [69]</i>	Réanimation CHU DE FES 2018 [68]	<i>HMIM 2019</i>	HMIM 2020
<i>CEFTAZIDIME</i>	38.31	77.57	26.36	12,98	35,02
<i>IMIPENEM+CILASTATINE</i>	-----	55.93	51.47	134,13	169,92
<i>ERTAPENEM</i>	-----	-----	55.86	0	0
<i>COLIMYCINE</i>	84.18	-----	239.17	161,97	361,27
<i>VANCOMYCINE</i>	37.8	21.1	22.59	41,35	36,74
<i>TEICOPLANINE</i>	30.45	-----	15.06	0	21,81



**Figure 12 : comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de réanimation en DDJ/1000JH**

L'analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de réanimation a montré que la colimycine est la molécule la plus consommée avec une augmentation importante de la consommation entre 2019 et 2020 passant de 161.97 DDJ/1000JH à 361.27 DDJ/1000JH, cette consommation (2019) est supérieure à celle de la réanimation de CHU Tizi-Ouzou 2017 [67] avec 84.18 DDJ/1000JH alors qu'elle est inférieure à celle de la réanimation du CHU de Fès[68] comptait pour 239.17 DDJ/1000JH, suivi par l'imipénèm+cilastatine avec une augmentation modérée passant de 134.13DDJ/1000JH en 2019 à 169.92 DDJ/1000JH en 2020, ce qui est nettement supérieur en comparaison avec les autres études de la réanimation de CHU de Fès[68] et celle de l'hôpital militaire de Marrakech [69] avec respectivement 51.47 DDJ/1000JH et 55.93 DDJ/1000JH.

Suivi par la vancomycine avec une diminution minime entre 2019 et 2020 passant de 41.35 DDJ/1000JH à 36.74 DDJ/1000JH, résultat confirmé avec l'étude de la Réanimation CHU Tizi-Ouzou 2017 avec une consommation ayant atteint 37.8 DDJ/1000JH, cependant elle est supérieure à ceux de la réanimation de CHU de Marrakech et de Fès avec respectivement 21.1 DDJ/1000JH et 22.59 DDJ/1000JH.

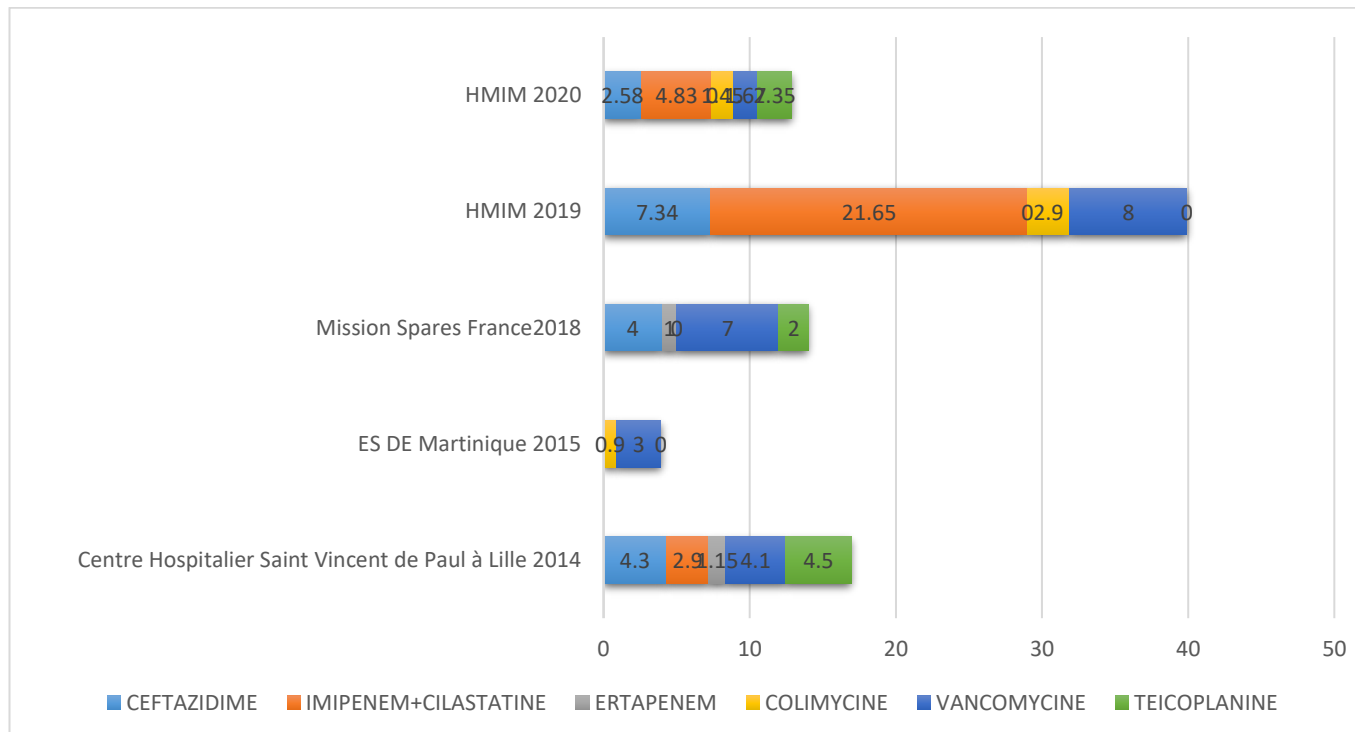
En retrouve ensuite la ceftazidime avec une augmentation de la consommation passant de 12.98 DDJ/1000JH en 2019 à 35,02 DDJ/1000JH en 2020. Ce résultat (2019) est inférieur aux autres études à savoir l'étude de la réanimation de l'hôpital militaire de Marrakech avec 77.57 DDJ/1000JH et celle de CHU de Tizi-Ouzou avec 38.31 DDJ/1000JH.

Pour l'ertapénèm et la teicoplanine n'étaient pas du tout consommées dans notre formation en 2019 alors qu'elles sont utilisés dans les autres études à savoir la réanimation de CHU de Fès avec 55.86 DDJ/1000JH pour l'ertapénèm et 15.06 DDJ/1000JH pour la teicoplanine.

**b. Analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de médecine**

CONSOMMATION DES ATB DE DERNIER REOURS EN DDJ/1000JH SECTEUR MEDECINE	<i>Centre Hospitalier Saint Vincent de Paul à Lille 2014 [70]</i>	<i>ES DE Martinique 2015 [60]</i>	<i>Mission Spares France 2018 [71]</i>	<i>HMIM 2019</i>	<i>HMIM 2020</i>
<i>CEFTAZIDIME</i>	4.3	-----	4	7,34	2,58
<i>IMIPENEM+CILASTATINE</i>	2.9	-----	-----	21,65	4,83
<i>ERTAPENEM</i>	1.15	-----	1	0	0
<i>COLIMYCINE</i>		0.9	0	2,9	1,45
<i>VANCOMYCINE</i>	4.1	3.0	7	8	1,67
<i>TEICOPLANINE</i>	4.5	0.0	2	0	2,35

**Tableau 16 : comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de médecine en DDJ/1000JH**



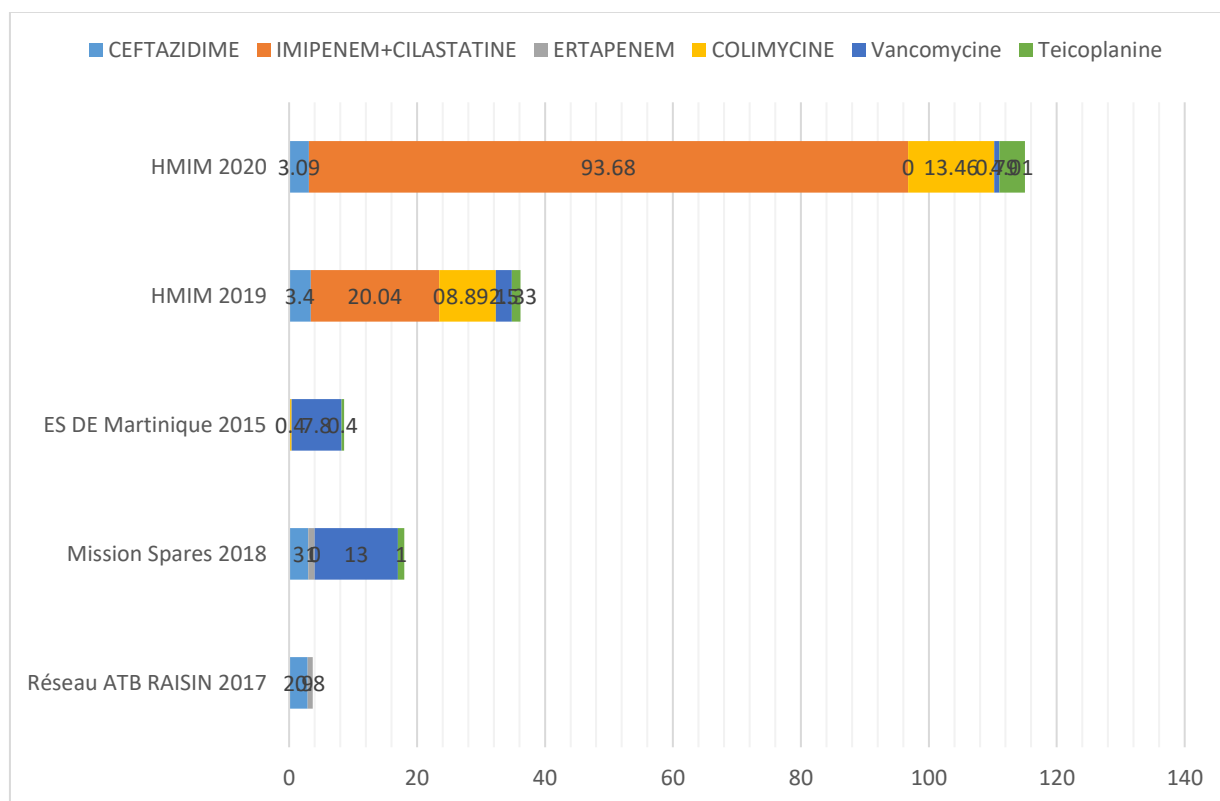
**Figure 13 : comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de médecine en DDJ/1000JH**

L'analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de médecine a montré que l'imipénèm+cilastatine est la molécule la plus prescrite avec 21.65 DDJ/1000JH (en 2019), ce résultat est supérieur à l'étude du centre hospitalier saint Vincent de Paul à Lille 2014 [70] avec 2.9 DDJ/1000JH, suivi par la vancomycine avec 8 DDJ/1000JH ; consommation proche à celle de l'étude de la Mission Spares France 2018 [71] avec 7 DDJ/1000JH et supérieure à celles des études des ES de Martinique et Centre Hospitalier Saint Vincent de Paul à Lille 2014 avec respectivement 3 DDJ/1000JH et 4.1 DDJ/1000JH. Suivi par la ceftazidime avec 7.34 DDJ/1000JH ce qui est supérieur aux autres études, ensuite la colimycine avec une consommation faible comptait à 2.9 DDJ/1000JH. Pour l'ertapénèm et la teicoplanine on n'a pas enregistré de consommation en 2019.

**c. Analyse de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de chirurgie**

**Tableau 17 : comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de chirurgie en DDJ/1000JH**

<b>CONSOMMATION DES ATB DE DERNIER REOURS EN DDJ/1000JH SECTEUR CHIRURGIE</b>	<b><i>Réseau ATB RAISIN 2017 [59]</i></b>	<b><i>Mission Spares 2018 [71]</i></b>	<b><i>ES DE Martinique 2015[60]</i></b>	<b><i>HMIM 2019</i></b>	<b><i>HMIM 2020</i></b>
<i>CEFTAZIDIME</i>	2.9	3	-----	3,4	3,09
<i>IMIPENEM+CILASTATINE</i>	-----	-----	-----	20,04	93,68
<i>ERTAPENEM</i>	0.8	1		0	0
<i>COLIMYCINE</i>	-----	0	0.4	8,89	13,46
<i>Vancomycine</i>	-----	13	7.8	2,5	0,79
<i>Teicoplanine</i>	-----	1	0.4	1,33	4,01



**Figure 14 : comparaison de la consommation des antibiotiques de dernier recours par molécule en secteur de chirurgie en DDJ/1000JH**

L'imipénèm+cilastatine est la molécule la plus prescrite en chirurgie avec 20.04 DDJ/1000JH, suivi par la colimycine avec 8.89 DDJ/1000JH, cette consommation est supérieure à celle de l'étude des ES de Martinique comptait à 0.4 DDJ/1000JH.

Ensuite la ceftazidime avec 3.4 DDJ/1000JH , résultat confirmé avec l'étude Mission Spares et celle du réseau ATB RAISIN 2017 avec respectivement 3 DDJ/1000JH et 2.9 DDJ/1000JH, puis on trouve la vancomycine avec 2.5 DDJ/1000JH qui reste faiblement consommée par rapport aux études des ES de Martinique et celle de la mission SPARES avec respectivement 7.8 DDJ/1000JH et 13 DDJ/1000JH, en dernière position on trouve la teicoplanine avec 1.33 DDJ/1000JH, cette faible consommation est aussi retrouvée dans les secteurs de chirurgie d'autres études.

## **6. Impact de la pandémie à coronavirus 2019 sur la consommation des antibiotiques**

La réponse mondiale à la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) s'est concentrée sur le contrôle de la propagation de l'infection et le développement de traitements et de vaccins. Ainsi, la pandémie COVID-19 a modifié le profil épidémiologique des activités médicales et la gravité des patients hospitalisés, par conséquent une modification de la consommation des antibiotiques s'y est enregistrée.

Dans notre formation on note une augmentation de la consommation des antibiotiques critiques par 6.56 % en 2020 par rapport à 2019. Cette augmentation concerne principalement l'azithromycine avec une variation de 1529.44% entre 2019-2020, et d'autres antibiotiques avec une augmentation moins importante: l'imipénèm+cilastatine, la ciprofloxacine, la colimycine, la levofloxacine, la teicoplanine et la cetazidime avec respectivement une variation de 88.63%, 11%, 62.55%, 176.77%, 277.94% , 51.11%. Cependant la consommation d'autres molécules a connu une diminution à savoir : l'amoxicilline acide clavulanique avec une variation de 61% entre 2019-2020 la gentamicine et la vancomycine avec respectivement une variation de 13.91% et 46.55%.Alors que la consommation de la ceftriaxone et de l'amikacine est presque la même entre 2019 - 2020.

Si on compare nos résultats avec ceux d'autres études on trouve que plusieurs études ont constaté une augmentation de la consommation globale des antibiotiques dans le monde en parallèle avec la pandémie COVID19 à savoir les études réalisées par Giacomelli et al. 2021[72] ; Nestler et al. 2020 [73]; Srinivasan, 2021[74] et une étude monocentrique d'un ESR métropolitain [75] avec une augmentation de 19% sur la période mars-avril 2020 par rapport à la période mars-avril 2019. Alors qu'une

étude réalisée dans un hôpital tertiaire à Singapour [76] n'a pas montré une augmentation de l'utilisation des antibiotiques malgré la pandémie COVID 19 ; L'utilisation des antimicrobiens était beaucoup plus faible au plus fort de la pandémie de COVID-19. Cependant d'autres études ont montré une augmentation puis diminution de la consommation des antibiotiques à titre d'exemple une étude réalisée par Ana Belen Guisado-Gil et al. [77] qui a montré une augmentation de +3,5 % par semaine du début à la 15eme semaine (six semaines après le confinement), de cette date jusqu'à la fin de la période d'étude, une réduction hebdomadaire de 6,4 % a été observé.

Comme il est observé dans notre étude, la consommation d'antibiotiques critiques a aussi connu une augmentation dans d'autres études [78] [79], cette augmentation peut être expliquée par le contexte de réduction d'activité normale et de la prise en charge de patients le plus souvent atteints d'infections graves [80] (les autres patients étant pris en charge à leur domicile ou en hospitalisation de jour), et le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique PAVM [75] .

Pour l'azithromycine plusieurs études ont montré une augmentation de la consommation avec des pourcentages différents : 400% en mars 2020 par rapport à février 2020 dans l'étude réalisée par Bruno Gonzalez-Zorn en Espagne [78], un taux d'utilisation d'azithromycine plus élevé de 2500% dans le service d'urgence COVID-19 par rapport aux unités non COVID 19 dans l'étude réalisé par Cristofer Farias da Silva et al [80].

Pour l'amoxicilline acide clavulanique l'étude réalisée par Aurélie Chabaud et al. [78] a montré une diminution de sa consommation au cours de la période pandémique entre 2019 et 2020, ce résultat est similaire aux données de consommation d'antimicrobiens dans notre étude. Alors que les études réalisées par Cristofer Farias

da Silva et al [80] et Abelenda–Alonso et al. [81] ont montré une augmentation de la consommation de cette molécule.

Pour la ceftriaxone, plusieurs études ont montré une augmentation de sa consommation au cours de cette pandémie [72] [73] [74] cependant dans notre formation la consommation de la ceftriaxone n'a pas changé.

L'augmentation de l'utilisation des antimicrobiens pendant la pandémie de COVID-19, peut être expliqué par plusieurs causes à savoir : l'ignorance initiale de la manière de traiter cette infection ; le débordement des hôpitaux en termes de nombre de patients ; la pénurie de médecins qualifiés pour faire face à cette situation ; la baisse d'activité de l'équipe de gestion des antimicrobiens ; l'absence de protocoles thérapeutiques initiaux et, enfin, la suspicion de coinfections ou de surinfections bactériennes chez les patients hospitalisés de façon prolongée avec l'utilisation excessive d'antibiothérapie empirique [82]. Une revue rapide récente et une méta-analyse comprenant 154 études avec des données disponibles de 30 623 patients ont montré que la prévalence de la prescription d'antibiotiques était de 74,6 %, alors que la coinfection bactérienne estimée était de 8,6 %. [83]

En contrepartie plusieurs études ont montré une diminution de la consommation des antibiotiques en ville, cette diminution peut être expliquée par :

- La diminution des consultations, en particulier pendant les périodes de confinement, et donc moins d'occasions de prescrire des antibiotiques.
- L'efficacité des gestes barrières (distanciation physique, lavage des mains, masques...) mis en place pendant la pandémie qui ont entraîné une diminution de la transmission de la plupart des infections courantes, notamment celles transmises par voie respiratoire ou par les mains, qu'elles soient virales ou bactériennes. [84]

Les données indiquent que nous aurons un scénario post-COVID-19 où la résistance aux antimicrobiens et les infections nosocomiales résistantes aux antimicrobiens pourraient augmenter davantage. Cependant, si la crise du COVID-19 nous a montré quelque chose, c'est qu'une augmentation des mesures de contrôle des infections intra-hospitalières est efficace [85]. Ces mêmes mesures pourraient être aussi efficaces pour contrôler la propagation des bactéries multirésistantes au sein des hôpitaux, ce qui pourrait conduire à une meilleure gestion des infections nosocomiales. On ne sait pas encore si ces mesures pourront contrebalancer l'augmentation potentielle de la résistance aux antibiotiques de dernier recours dans les hôpitaux. Nous savons que l'utilisation d'antibiotiques sera plus élevée avec l'augmentation du nombre de cas de COVID-19 et que nos options thérapeutiques pour traiter les infections bactériennes seront encore plus limitées à l'avenir. Suivre les programmes de gestion des antibiotiques dans le monde entier en ces mois de pandémie de COVID-19, est et sera essentiel pour le bien-être et la préservation de la société. [81]

# Recommandations

À l'échelle mondiale, il existe de nombreux réseaux de surveillance, tant de la consommation que des résistances aux antibiotiques.

L'OMS travaille étroitement avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale pour la santé animale (OIE) afin de promouvoir les meilleures pratiques pour éviter l'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens, et notamment l'utilisation optimale des antibiotiques tant chez l'homme que chez l'animal. [86]

Parmi les mesures importantes à adopter figure la prévention des infections – par une meilleure hygiène, l'accès à l'eau potable, la lutte contre les infections nosocomiales et la vaccination – pour réduire les besoins en antibiotiques.

L'OMS appelle aussi l'attention de tous sur la nécessité de mettre au point de nouveaux produits diagnostiques, de nouveaux antibiotiques et d'autres outils pour permettre aux professionnels de la santé de garder leur avance sur la progression des résistances.

## **I. Stratégie de juste utilisation des antibiotiques**

Les présentes recommandations sont fondées sur la juste utilisation des antibiotiques définie comme : savoir recourir aux antibiotiques de façon adaptée, en choisissant la bonne molécule, pour la durée pertinente et sous la forme adéquate, dans les cas où ce type de médicaments est utile, afin de préserver cette classe précieuse de médicament.

La stratégie de juste utilisation des antibiotiques s'articule autour de trois axes principaux [61] :

## **1. Axe stratégique 1**

Renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients, par :

- ✓ L'amélioration des règles de l'antibiothérapie en rationalisant les protocoles et référentiels de prescription, et en veillant à leur application ;
- ✓ L'information et la formation des professionnels de santé par le développement de la formation continue ;
- ✓ La sensibilisation de la population aux enjeux des résistances bactériennes
- ✓ La promotion de l'antibiothérapie documentée.

## **2. Axe stratégique 2**

Préserver l'efficacité des antibiotiques, par :

- ✓ La surveillance des consommations et des résistances ;
- ✓ Réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens et prévenir la diffusion des bactéries multirésistantes ;
- ✓ L'encadrement des modalités de dispensation des antibiotiques, par la généralisation des prescriptions nominatives et l'établissement d'un socle national minimal d'antibiotiques à dispensation contrôlée ;
- ✓ La constitution d'une base de données de consommation des antibiotiques dans chaque établissement et sa communication à un réseau national de surveillance
- ✓ Le choix d'antibiotique à spectre le plus étroit entre deux antibiotiques d'efficacité comparable, et limiter l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dit « critiques » par l'ANSM.

### **3. Axe stratégique 3**

Promouvoir la recherche, par :

- ✓ La prédiction de l'efficacité des antibiotiques par les tests moléculaires d'identification des germes, et les techniques PCR ;
- ✓ La promotion des diagnostics différentiels entre les infections bactériennes et virales par le développement de techniques utilisant un biomarqueur comme la procalcitonine (PCT) et la calcitonine ;
- ✓ Le développement de Test Rapide d'Orientation Diagnostic afin de distinguer les infections virales des infections bactériennes et d'éviter un traitement inutile.

## **II. L'avis du référent pour les antibiotiques critiques**

Pour tout antibiotique « critique » inscrit sur la liste éditée par l'ANSM, le référent en infectiologie doit émettre un avis avant la prescription. Cette mesure rencontre des difficultés pratiques de mise en œuvre, liées notamment au manque de moyens humains et informatiques.

### **1. Définition de la mesure**

Pour les antibiotiques de dernier recours, il est préconisé :

- ✓ une prescription initiale limitée à 3 jours, mentionnant en outre les données cliniques permettant au pharmacien de réaliser la dispensation contrôlée ;
- ✓ une nouvelle prescription nécessaire au-delà de J3 ;
- ✓ un avis du référent avant le 3ème jour et à nouveau au 7ème jour ;
- ✓ une dispensation contrôlée par le pharmacien ;
- ✓ un suivi renforcé en matière de consommation et de résistance.

Pour les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances, il est préconisé :

- ✓ une prescription initiale limitée à 3 jours ;
- ✓ une nouvelle prescription nécessaire après J3 ;
- ✓ une dispensation contrôlée par le pharmacien ;
- ✓ un suivi renforcé en matière de consommation et de résistance. [87]

### **III. Mesures de lutte contre la résistance aux antibiotiques**

L'OMS a élaboré en 2016 un plan d'actions mondial pour la lutte contre la résistance aux antimicrobiens [86] dans la continuité des conclusions du rapport de Genève [88].

#### **1. La lutte au niveau individuel**

Cette lutte consiste en :

- ✓ Utilisant les antibiotiques uniquement lorsqu'ils sont prescrits par un médecin.
- ✓ ne jamais exigeant d'antibiotiques si votre agent de santé vous dit que vous n'en avez pas besoin;
- ✓ Terminant le traitement conformément à l'ordonnance, même si l'on se sent mieux.
- ✓ Ne partageant jamais des antibiotiques avec d'autres personnes et en n'utilisant jamais les médicaments restants d'une ordonnance précédente.

#### **2. La lutte par les agents de santé et les pharmaciens**

La lutte par les agents de santé et les pharmaciens consiste en :

- ✓ Améliorant la prévention des infections et la lutte contre celles-ci.

- ✓ Ne prescrivant et ne délivrant des antibiotiques que lorsqu'ils sont réellement nécessaires.
- ✓ Prescrivant et délivrant le médicament antibiotique adapté à la maladie.
- ✓ signalant les infections résistantes aux antibiotiques aux équipes de surveillance;
- ✓ parlant à leurs patients de la prise correcte des antibiotiques, des résistances et des dangers d'un usage abusif

### **3. La lutte par les responsables politiques [86.88]**

La lutte par les responsables politiques consiste en :

- ✓ Renforçant le suivi de la résistance et les capacités des laboratoires.
- ✓ Réglementant l'utilisation des médicaments et promouvant leur usage approprié.
- ✓ Encourageant l'innovation et la recherche-développement de nouveaux outils.
- ✓ Favorisant la coopération et le partage des informations entre l'ensemble des acteurs concernés.

### **4. La lutte par le secteur agricole**

Ce secteur est l'un des secteurs prescripteurs des antibiotiques, afin de prévenir et combattre la propagation de la résistance à ces antibiotiques :

- les antibiotiques ne doivent être donnés aux animaux que sous contrôle vétérinaire;
- les antibiotiques ne peuvent être utilisés comme facteurs de croissance ou pour la prévention des maladies;

Il faut également :

- vacciner les animaux pour réduire le besoin d'antibiotiques et utiliser des solutions de remplacement à ces médicaments s'il en existe;
- promouvoir et appliquer les bonnes pratiques à chaque étape de la production et de la transformation des aliments d'origine animale et végétale;
- augmenter la sécurité biologique dans les exploitations agricoles pour éviter les infections en améliorant l'hygiène et le bien-être des animaux.

#### **IV. Mesures à adopter et à renforcer dans notre hôpital**

Dans notre hôpital on doit insister sur :

- La protocolisation ;
- Le respect des règles de prescription : une prescription nominative datée et signée, portant le nom du malade et la durée prévisionnelle d'administration, et transmise à la pharmacie ;
- Le renforcement des collaborations entre service clinique, laboratoire de microbiologie et pharmacien ;
- La formation et la sensibilisation des professionnels de la sante.

# CONCLUSION

Au terme de notre travail d'évaluation de la consommation des antibiotiques critiques, antibiotiques de derniers recours compris au sein de notre hôpital, dont les résultats ont mis en évidence une forte consommation de cette classe critique d'antibiotiques. La confrontation de nos résultats aux données de la littérature et aux résultats des autres structures hospitalières au niveau international, nous a permis de positionner la consommation de notre structure et ainsi développer des critiques et de proposer des mesures correctives pour l'amélioration de leurs prescriptions.

Préserver l'efficacité des antibiotiques critiques pour l'avenir et gérer au mieux cette classe de médicaments irremplaçables est un devoir de tous les professionnels de la santé, par une réduction des volumes de prescriptions et par l'optimisation des traitements, pourraient garantir à chaque patient le traitement qui lui est nécessaire dans les meilleures conditions possibles, pour le meilleur résultat, au moindre risque.

Ainsi, la résistance bactérienne aux antibiotiques augmente régulièrement et menace directement la santé publique au niveau mondial. En contrepartie très peu de nouveaux antibiotiques ont été produits ces dernières années et très peu sont attendus dans un avenir proche. Il faut donc mettre en place des actions très concrètes pour sortir de l'impasse thérapeutique actuelle. Les causes de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques sont multiples, mais la cause principale est la consommation très élevée, erronée ou inadaptée d'antibiotiques. Il faut de façon urgente innover dans trois grands domaines : la communication et l'information, surtout du grand public, les comportements de prescription des professionnels, l'attractivité en matière de recherche industrielle pour le développement de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouvelles méthodes diagnostiques.

A la lumière de ces résultats, une prise de conscience de la gravité de mésusage des antibiotiques est indispensable si nous voulons préserver les rares antibiotiques qui nous restent, et protéger les rares qui vont apparaître.

# RESUME

**Titre : évaluation rétrospective de la consommation des antibiotiques de derniers recours au sien de l'hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès.**

**Auteur : El Moufid Hajjar**

**Mots clés :** Consommation antibiotiques critiques– derniers recours– dose définie journalière/ 1000 Journées d'Hospitalisation –infection nosocomiale– résistance bactérienne.

**Introduction :**

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème majeur de santé public. Les suivis de consommation et l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques sont actuellement considérés comme une priorité, afin de retarder l'apparition et l'extension des résistances bactériennes et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques, d'où l'intérêt de notre travail ayant pour but d'évaluer la consommation des antibiotiques critiques (les antibiotiques de dernier recours compris).

**Matériel et méthode :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive de la consommation des antibiotiques critiques, les antibiotiques de derniers recours compris, à savoir (la ceftazidime, l'imipenem, la colimycine, et les glycopeptides au niveau de l'HMMI, cette étude s'est étalée sur la durée de deux années (2019–2020). La méthodologie a consisté à déterminer les secteurs hospitaliers prescripteurs des antibiotiques critiques, à répertorier les antibiotiques faisant objet de l'étude en se basant sur la liste ANSM 2015 des antibiotiques critiques, composée de deux catégories : les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes et les antibiotiques de dernier recours. Pour l'analyse et la comparaison de nos résultats avec d'autres études, nous avons choisis comme indicateurs, la dose définie journalière (DDJ) et les journées d'hospitalisation (JH) ; ayant permis d'exprimer nos résultats en DDJ/1000 journées d'hospitalisation.

## Résultats :

L'analyse des résultats de notre étude a montré que la consommation globale de toutes les familles d'antibiotiques critiques a connu une augmentation de 6.56% en 2020 par rapport à 2019 passant de 474,30 DDJ/1000JH en 2019 à 505,43 DDJ/1000JH en 2020. Les bêtalactamines sont les molécules les plus prescrites avec 67,92% soit en moyenne (332,73 DDJ/1000JH) ; suivi des fluoroquinolones avec 11,35% soit en moyenne (55,58 DDJ/1000JH), L'analyse a montré également que le service de réanimation est le service le plus prescripteur avec 1471 DDJ /1000 JH en 2019. La molécule la plus prescrite en 2019 est l'amoxicilline protégée 1g injectable avec 164,10 DDJ/1000JH. Alors qu'en 2020, l'azithromycine a été la molécule la plus prescrite avec 100,07 DDJ/1000JH, cette augmentation importante par rapport à 2019 (6,18 DDJ/1000JH), est expliquée par l'hospitalisation de patients traités par le protocole de traitement anti covid-19. Pour les antibiotiques de derniers recours l'analyse de leurs consommations a montré une moyenne de 31.6 DDJ/1000JH pour l'imipenem+cilastatine, 11.74 DDJ/1000JH pour la colimycine, 6.27 DDJ/1000JH pour la ceftazidime, 4.17 DDJ/1000JH pour la vancomycine et 1.47 DDJ/1000JH pour la teicoplanine.

## Discussion :

L'analyse comparative des résultats de notre travail avec d'autres études internationales, a mis en évidence une importante consommation des antibiotiques critiques en particulier ceux de derniers recours.

Ces résultats, nous ont permis de positionner la consommation de notre structure et de proposer des mesures afin de contribuer à l'amélioration continue de prescription des antibiotiques et de lutter contre la résistance aux antibiotiques, parmi ces mesures la diffusion de nos résultats et la sensibilisation des professionnels de

santé ; de favoriser le bon usage des antibiotiques par la mise en place de protocoles d'antibiothérapie et d'antibioprophylaxie et de renforcer la collaboration entre les services cliniques, le laboratoire de microbiologie et la pharmacie, afin de retarder l'apparition et l'extension des résistances bactériennes et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques.

### **Conclusion :**

A l'issue de cette étude, la surveillance de la consommation des antibiotiques critiques s'avère d'une grande importance dans tout établissement de santé et peut constituer une alerte pour surveiller l'émergence de bactéries multirésistantes afin de contribuer à la lutte contre les différentes infections nosocomiales, qui sont à l'origine de durée d'hospitalisation allongé et de surcoût hospitalier dans un contexte de maîtrise budgétaire.

## **ABSTRACT**

**Title:** retrospective evaluation of the consumption of last resort antibiotics at the HMMI (Moulay Ismaïl Military Hospital of Meknes)

**Author:** El Moufid Hajjar

**Keywords:** Critical antibiotic consumption– last resort– defined daily dose/ 1000 Days of Hospitalization –nosocomial infection– bacterial resistance

### **Introduction:**

Bacterial resistance to antibiotics is a major public health problem. Monitoring consumption and optimizing the use of antibiotics are currently considered a priority, in order to delay the appearance and spread of bacterial resistance and to preserve the activity of antibiotics for as long as possible, hence the interest of our work aimed at evaluating the consumption of critical antibiotics (including last resort antibiotics).

### **Equipment and method:**

This is a retrospective, descriptive study of the consumption of critical antibiotics, including antibiotics of last resort, namely (ceftazidime, imipenem, colimycin, and glycopeptides at the HMMI level, this study spread over a period of two years (2019–2020).The methodology consisted of determining the hospital sectors prescribing critical antibiotics, listing the antibiotics subject to the study based on the ANSM 2015 list of antibiotics critical, composed of two categories: antibiotics particularly generators of bacterial resistance and antibiotics of last resort.For the analysis and comparison of our results with other studies, we have chosen as indicators, the defined daily dose (DDD) and days of hospitalization (JH); having made it possible to express our results in DDD/1000 days of hospitalization.

### **Results:**

Analysis of the results of our study showed that the overall consumption of all families of critical antibiotics increased by 6.56% in 2020 compared to 2019, going

from 474.30 DDD/1000DJ in 2019 to 505.43 DDD /1000JH in 2020. Beta-lactams are the most prescribed molecules with 67.92%, i.e. on average (332.73 DDD/1000JH); followed by fluoroquinolones with 11.35%, i.e. on average (55.58 DDD/1000DH), The analysis also showed that the intensive care unit is the most prescribing department with 1471 DDD/1000DD in 2019. The most prescribed in 2019 is protected amoxicillin 1g injectable with 164.10 DDD/1000DJ. While in 2020, azithromycin was the most prescribed molecule with 100.07 DDD/1000DJ, this significant increase compared to 2019 (6.18 DDD/1000DD), is explained by the hospitalization of patients treated with the anti-covid-19 treatment protocol. For last resort antibiotics, the analysis of their consumption showed an average of 31.6 DDD/1000DJ for imipenem+cilastatin, 11.74 DDD/1000DD for colimycin, 6.27 DDD/1000DD for ceftazidime, 4.17 DDD/1000DD for vancomycin and 1.47 DDD/1000DH for teicoplanin.

### Discussion:

The comparative analysis of the results of our work with other international studies has highlighted a significant consumption of critical antibiotics, in particular those of last resort.

These results have enabled us to position the consumption of our structure and to propose measures in order to contribute to the continuous improvement of the prescription of antibiotics and to fight against antibiotic resistance, among these measures the dissemination of our results and awareness. health professionals; to promote the proper use of antibiotics by setting up antibiotic therapy and antibiotic prophylaxis protocols and to strengthen collaboration between the clinical departments, the microbiology laboratory and the pharmacy, in order to delay the onset and spread of bacterial resistance and preserve the activity of antibiotics for as long as possible

### **Conclusion:**

At the end of this study, the monitoring of the consumption of critical antibiotics proves to be of great importance in any health establishment and can constitute an alert to monitor the emergence of multiresistant bacteria in order to contribute to the fight against various nosocomial infections, which are the cause of longer hospital stays and additional hospital costs in a context of budgetary control.

## ملخص

**العنوان:** التقييم الرجعي لاستهلاك المضادات الحيوية الملاذ الأخير في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس.

**المؤلف:** الموفيد هاجر

**الكلمات الرئيسية:** استهلاك المضادات الحيوية الحرجة -الملاذ الأخير -جرعة يومية محددة /1000 يوم استشفاء-عدوى  
المستشفيات-مقاومة بكتيرية

## المقدمة

وتعد المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية مشكلة صحية عامة رئيسية. إن مراقبة الاستهلاك والاستخدام الأمثل للمضادات الحيوية تعتبر حالياً من الأولويات ، من أجل تأخير بدء وتوسيع المقاومة البكتيرية والحفاظ على نشاط المضادات الحيوية لأطول فترة ممكنة ، ومن هنا تأتي قيمة عملنا على تقييم استخدام المضادات الحيوية (بما في ذلك المضادات الحيوية الملاذ الأخير).

## الوسائل والمنهجيات

وهذه دراسة وصفية استعادية لاستهلاك المضادات الحيوية الحرجة ، بما في ذلك المضادات الحيوية للملاذ الأخير ، على وجه التحديد (سفتازيديم. كارباينيم. كوليميسين. جليكوبيبتيد ، والجليكوبيبتيدات ) على مستوى هذه الدراسة امتدت لمدة عامين (2019-2020). وكانت المنهجية تتألف من تحديد قطاعات المستشفيات التي تصف المضادات الحيوية الحرجة ، وإدراج المضادات الحيوية التي يجري دراستها استناداً إلى قائمة الوكالة الوطنية لسلامة الأدوية والمنتجات الصحية عام 2015 للمضادات الحيوية الحرجة ، والتي تتألف من فئتين: المضادات الحيوية المقاومة بشكل خاص للبكتيريا والمضادات الحيوية الملاذ الأخير. ولتحليل ومقارنة نتائجنا مع دراسات أخرى ، اخترنا كمؤشرات الجرعة اليومية المحددة ويوم استشفاء ؛ الذي سمح لنا بالإعراب عن نتائجنا بعدد الجرعات المحددة اليومية حسب 1000 يوم استشفاء.

## نتائج:

أظهر تحليل نتائج دراستنا أن الاستهلاك الإجمالي لجميع الأسر من المضادات الحيوية الحرجة زاد بنسبة 6.56% في عام 2020 مقارنة بعام 2019 من 474.3 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء في عام 2019 إلى 505.43 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء في عام 2020. إن بيتا الأكتامين هي أكثر الجزيئات وصفاً بنسبة 67.92% إما في المتوسط

(332.73 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء)؛ وأظهر التحليل أيضاً أن خدمة الإنعاش هي الخدمة الأكثر وصفاً ب 1471 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء في عام 2019. الجزئي الأكثر وصفاً في عام 2019 هو الأموكسيسيلين المحمي 1 غ قابل للحقن ب 164.10 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء في حين كان في عام 2020 ازيترومييسين هو الجزئي الأكثر وصفاً ب 100.07 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء ، وهذه الزيادة الكبيرة مقارنة بعام 2019 (6.18 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء)، يتم تفسيرها من خلال دخول المرضى المعالجين ببروتوكول العلاج كوفيد تسعة عشر إلى المستشفى. وبالنسبة للمضادات الحيوية في الملاذ الأخير ، أظهر تحليل استهلاكها أن متوسط استهلاك الإيميبينيم + السيلاستاتين بلغ 31.6 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء ، و 11.74 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء للكوليميسين ، و 6.27 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء للسيفتازيدي ، و 4.17 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء للفانكوميسين ، و 1.47 جرعة يومية محددة في 1000 يوم استشفاء للتيكوبلادين.

### المناقشة

وقد أبرز التحليل المقارن لنتائج عملنا مع الدراسات الدولية الأخرى استهلاكاً كبيراً للمضادات الحيوية الحرجة ، ولا سيما تلك التي يتم اللجوء إليها في الملاذ الأخير.

وقد سمحت لنا هذه النتائج بوضع استهلاك بنيتنا واقتراح تدابير للمساهمة في التحسين المستمر لوصفات المضادات الحيوية ومكافحة مقاومة المضادات الحيوية ، ومن بين هذه التدابير نشر نتائجنا وتوعية المهنيين الصحيين ؛ تشجيع الاستخدام السليم للمضادات الحيوية من خلال وضع بروتوكولات العلاج بالمضادات الحيوية والعلاج الوقائي بالمضادات الحيوية وتعزيز التعاون بين الخدمات الإكلينيكية ومختبر الأحياء المجهرية والصيدلية ، من أجل تأخير ظهور المقاومة البكتيرية وتوسيع نطاقها والحفاظ على نشاط المضادات الحيوية لأطول فترة ممكنة.

### الخلاصة:

في نهاية هذه الدراسة ، ثبت أن مراقبة استهلاك المضادات الحيوية الحرجة لها أهمية كبيرة في أي مؤسسة صحية ويمكن أن تشكل تنبيهاً لرصد ظهور البكتيريا متعددة المقاومة من أجل المساهمة في مكافحة عدوى المستشفيات المختلفة ، والتي هي سبب فترات الإقامة الطويلة في المستشفى وتكاليف المستشفى الإضافية في سياق مراقبة الميزانية.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Gouvernement.lu. Journée européenne d'information sur les antibiotiques – "Les antibiotiques: Tirons la sonnette d'alarme"  
[https://gouvernement.lu/fr/actualites/toutes\\_actualites/communiqués/2019/11-novembre/15-antibiotiques.html](https://gouvernement.lu/fr/actualites/toutes_actualites/communiqués/2019/11-novembre/15-antibiotiques.html).
2. La SPILF. De la société de pathologie infectieuse de langue française à l'occasion de la journée européenne de sensibilisation au juste usage des antibiotiques. Novembre 2012
3. Ferlay N et al, «Évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français» *Méd mal infect*, 33: 84-92, 2003
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques. 2016.
5. K. El Rhazi, S. Elfakir, M. Berraho, N. Tachfouti, Z. Serhier, C. Kanjaa et C. Nejjari, Prévalence et facteurs de risque des infections nosocomiales au CHU Hassan II de Fès (Maroc) *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*, Vol. 13, No 1, 2007
6. Burcin Ozer, Cagla Ozbakis Akkurt, Nizami Duran, Yusuf Onlen, Lutfu Savas, Selim Turhanoglu. Evaluation of nosocomial infections and risk factors in critically ill patients. *Med Sci Monit*, 2011; 17(3): PH17-22
7. Beaucaire G. Infections nosocomiales.  
*Rev Prat* 1997; 47 : 201-210
8. Manquat G. Infections nosocomiales. Epidémiologie, critères du diagnostic, prévention, principes du traitement. *Rev Prat* 2000; 50 : 641-646
9. [Linchuan Wang](#) , [Kai-Ha Zhou](#) , [Wei Chen](#) , [Yan Yu](#) , [Si-Fang Feng](#) Epidémiologie et facteurs de risque d'infection nosocomiale dans l'unité de soins intensifs respiratoires d'un hôpital universitaire en Chine: une surveillance prospective en 2013 et 2015 *BMC Infect Dis*. 12 février 2019; 19 (1): 145.
10. Peter Agaba\*, Janat Tumukunde, J. V. B. Tindimwebwa and Arthur Kwizera. Nosocomial bacterial infections and their antimicrobial susceptibility patterns among patients in Ugandan intensive care units: a cross sectional study. *Agaba et al. BMC Res Notes (2017) 10:349. P 6.*

11. Yaslianifard S, Mobarez AM, Fatolahzadeh B, Feizabadi MM. Colonization of hospital water systems by *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* in ICU wards of Tehran hospitals. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55(3):352–6.
12. hospitalière., Equipe opérationnelle d'hygiène. Principes généraux de prévention des infections acquises. s.l. : Rapport du C-CLIN-Nord, 2004.
13. Comité Technique National des Infections Nosocomiales, Société Française d'hygiène hospitalière, Ministère de l'emploi et de la solidarité. Isolement septique. s.l. : Recommandations pour les établissements de soins, 1998.
14. World Health Organisation, Reginal Office for the Eastern Mediterranean. Message du Dr Ala Alwan Directeur Regional de l'OMS pour la méditerranée Orientale à l'occasion de la journée mondiale de l'hygiène des mains pour sauver des vies: l'hygiène des mains, 5 Mai 2015.
15. al, Avril J. Carlet et. « les infections nosocomiales et leurs prévention ». s.l. : Ellipses , 1998. 119–151, 201–238, 360–372.
16. Le Heurt M, Gomila H, Rafaoui MJ. Nouveaux cahiers de l'infirmière. s.l. : Hygiène N°5. Masson .
17. Comité Technique National des Infections Nosocomiales, Ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville. Recommandations pour la prévention des infections nosocomiales en réanimation. s.l. : Bulletin épidémiologique hebdomadaire , Juin 1995.
18. sud-est, C-CLIN. Rapport annuel du réseau de surveillance des infections nosocomiales en réanimation 2005. s.l. : <http://cclinsudest.univ-lyon1.fr/reseau/rea/resrea/REA01.PDF>, 2005.
19. DJERBOUA, Toufik. Les antibiotiques. [Présentation]. Tizi-Ouzou, Algérie : s.n., 2018.
20. Bryskier A. Evolution de la chimiothérapie antibactérienne. In : Antibiotiques, agents antibactériens et Antifongiques. Paris : Ellipse ; 1999.

21. Organisation mondiale de la santé. *Méthodologie de l'OMS pour un programme mondial de surveillance de la consommation d'antimicrobiens*. OMS. 1.0.
22. Béatrice Demoré Marion Grare MCU-PH Raphaël Duval, «Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation Pharmacie clinique et thérapeutique» CHAPITRE 40, 801–844.
23. Leroy O et al, «Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation» *Réanimation*, 15: 159–167, 2006.
24. Pajot O Regnier B, «Échec de l'antibiothérapie en réanimation» *Réanimation*, 16: 179–192, 2007.
25. LE GARNIER DELAMAIRE. Dictionnaire des termes de médecine 23 ème édition.
26. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, E Iseviens M,. Out patient antibiotic use in Europe and asociation with resistance: across–national database study . s.l. : Lancet, 2005. 365:579–87.
27. J.F., Prescott. Antimicrobial drug resistance and its epidemiology, in Antimicrobial therapy in veterinary medicine. s.l. : J.F.B. Prescott J.D; Walker R.D, Editor.Iowa State University Press , 2000. 27–49.
28. Lim SM, Webb SAR. Nosocomial bacterial infections in ICU. s.l. : Anesthesia, 2005. 60: 887–902.
29. Howe RA, Brown NM, Spencer RC. The new treats of Gram positive pathogens : re-emergence of things past. s.l. : Journal of clinical pathology , 1996. 49: 444–9. 123
30. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase negative staphylococci. s.l. : Antimicrobial agents and chemotherapy , 1994. 38: 2231–7.
31. K, Hiramatsu. Vancomycin resistant Staphylococcus aureus : a new model of antibiotic resistance. s.l. : Lancet infectious diseases, 2001. 1 : 147–55.
32. Henwood CJ, Livermore DM, James D, Warner M. Pseudomonas study group. Antimicrobial susceptibility of pseudomonas aeruginosa : results of a UK survey and

evaluation of the british society for antimicrobial chemotherapy disc susceptibility test. s.l. : Journal of antimicrobial chemotherapy , 2001. 47: 789–99.

33. Waterer GW, Wunderink RG. Increasing treat of Gram negative bacteria. s.l. : Critical care medicine , 2001. 29: N75–N81.

34. K, Poole. Efflux mediated resistance to fluoroquinolone in gram– negative bacteria. s.l. : Antimicrobial agents and chemotherapy , 2000. 44: 2233–41.

35. Efflux mediated resistance to fluoroquinolone in gram– negative bacteria. s.l. : Antimicrobial agents and chemotherapy , 2000. 44: 2595–9.

36. Lucet J.C. Lutte contre les bactéries multi résistantes.  
La revue du praticien 1998, 48 ; 1541– 1546

37. HAS– Haute autorité de santé Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins Manuel de certification des établissements de santé V2014

38. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson–Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug–resistant, extensively drugresistant and pandrug–resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012 ; 18 : 268–81

39. Lucet J.C. Facteurs de risque de colonisation–infection par les bactéries multirésistantes. XVIe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif : SRLF 1996.

40. Legrand P., Aubry–Damon H., Brun–Buisson C. Dépistage des porteurs de Staphylococcus aureus résistants à la méticilline à l'entrée en réanimation : problèmes techniques et rendement. In : Grosset J., Kitzis M., Lambert N., Sinigre M., édés. Prévention contre les germes multirésistants. Paris : Arnette–Blackwell, 109–114.

41. Lemaître N., Jarlier V. Dépistage des porteurs de klebsielles productrices de bêta-lactamases à spectre étendu à l'entrée des unités de réanimation : problèmes techniques et rendement. In : Grosset J., Kitzis M., Lambert N., Sinégre M., éd. Prévention contre les germes multirésistants. Paris : Arnette-Blackwell, 105-108.
42. Leroy O et al. Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation. Réanimation 2006; 15: 159-167.
43. Dumay M.F., Macrez A. Organisation des soins, motivation, information et formation du personnel soignant : effets attendus.  
In : XVIe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif : SRLF.
44. SRLF. Société de réanimation de langue française.  
Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation (en dehors des modalités d'optimisation de l'antibiothérapie). Rean Urg 6 : 167-173 1997.
45. Sinégre M., Regnier B., Gerondeau N., Botharel A.H., Quenon J.L. Les caractéristiques de la prescription antibiotique.  
In : Hôpital propre II. Rapport d'études. Stratégie pour la prévention des infections à bactéries multirésistantes. Paris : Institut Smithkline-Beecham/Institut M.-Rapin, 43-60.
46. Schlemmer B., Leleu G. Multirésistances bactériennes et pratiques d'antibiothérapie : impact écologique. In : XVIe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif : SRLF
47. Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Avril 2008.
48. Dr Najoua Bouzgarou-Besbes, Dr Mohamed Hechmi BESBES. Règles De Prescription D'un Traitement Antibiotique
49. Tebano G, Pulcini C. Bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé : comment avancer ? J Anti-Infect. sept 2016;18(3):98-105.

50. CHU de Clermont–ferrand, établissements de santé de la région auvergne.ANTIBIOGUIDE. 2014e éd. 84 p.
51. Eili Y. Kleina,b,c,1, Thomas P. Van Boeckeld , Elena M. Martineza , Suraj Panta , Sumanth Gandraa , Simon A. Levine,f,g,1, Herman Goossensh , and Ramanan Laxminarayana, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015 Proceedings of the National Academy of Sciences Apr 2018, 115 (15) E3463–E3470; DOI:10.1073/pnas.1717295115
52. El Bakkouri J, Belabbes H, Zerouali K, Belaiche A, Messaouidi D, et al . Résistance aux Antibiotiques d'Escherichia coli Uropathogène Communautaire et Consommation d'Antibiotiques à Casablanca (Maroc). European Journal of Scientific Research. 2009; 36: 49–55
53. Inouss H, Ahid S,Belaiche A, Cherrah Y. Évolution de la consommation des ATB au Maroc (2003 2012). Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2015 May, Pages S78 EPI–CLIN 2015.
54. Divanon F, Hazera P, El, Baroudi NE, Renne C, Tnaquerel JJ, Beck. Impact économique de la rationalisation de l'antibiothérapie dans un centre hospitalier général. Rev Med Interne 2001;22:737–44.
55. McGowan J. Is antimicrobial resistance in hospital related to antibiotic use? Bull NY Acad Med 1987; 63: 253–68
56. Monnet DL, Lopez Lozano JM, Campillos P, Yague A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. Clin Microbiol Infect 2001; 7(5): 29–36.
57. Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. Emerg Infect Dis 2001; 7: 188– 92.
58. Muller A, Lopez Lozano JM, Bertrand X, Talon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third–generation cephalosporins among clinical strains of Enterobacter cloacae. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 173–7.

59. SANTÉ PUBLIQUE France. *Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017.*
60. *Antibiotiques, antifongiques et résistances bactériennes en 2015 en Martinique. CCLIN Sud-Ouest - Décembre 2016*
61. Anne-Laure DURAND. *Analyse des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes dans huit établissements de santé de Haute-Normandie. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Sous la direction de Madame le Professeur Martine PESTEL-CARON. P 166. 2014*
62. P Lesprit, P Pavese. *Faire un audit des prescriptions d'antibiotiques, Bilan des consommations 2016.*
63. Sibylle Bevilacqua · Be´atrice Demore´ · Marie-Line Erpelding · Emmanuelle Boschetti · Thierry May · Isabelle May · Christian Rabaud · Nathalie Thilly. *Effects of an operational multidisciplinary team on hospital antibiotic use and cost in France: a cluster controlled trial. Int J Clin Pharm (2011) 33:521-528*
64. Chun-Ming Lee, Chih-Cheng Lai, Ying-Yue Wang, Meng-Chih Lee, Po-Ren Hsueh. *Impact of susceptibility profiles of Gram-negative bacteria before and after the introduction of ertapenem at a medical center in northern Taiwan from 2004 to 2010. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 75 (2013) 94-100*
65. Wei Guo, Qian He, Zhiyong Wang, Min Wei, Zhangwei Yang, Yin Du, Cheng Wu, Jia He. *Influence of antimicrobial consumption on gram-negative bacteria in inpatients receiving antimicrobial resistance therapy from 2008-2013 at a tertiary hospital in Shanghai, China. American Journal of Infection Control 43 (2015) 358-64.*
66. Alexia GANDOLIÈRE. *Évaluation de la politique de bon usage des antibiotiques du CHR Metz-Thionville de 2007 à 2014 : confrontation au suivi des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes. THÈSE pour le DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR en PHARMACIE. Sous la direction de Grégory RONDELOT. P120. 2015.*
67. MOKRANI Sadjja, HAMDANI Sylia. *Evaluation de la consommation des antibiotiques au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Sous la direction de Dr MAKHLOUFI Amel. P 52. 2017.*

**68. MENNIS Nizar. CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES AU SERVICE DE REANIMATION A1. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Sous la direction de professeur M. DERKAOUI ALI. P34. 2018.**

**69. Rachid Lahoudri. La prescription des antibiotiques en réanimation : expérience du service de réanimation chirurgicale de l'hôpital militaire AVICENNE Marrakech. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Sous la direction de professeur M. ZOUBIR. P18. 2017.**

**70. Arnaud CORTET. Evaluation des prescriptions informatisées d'antibiotiques à usage réservé dans un service de médecine. These pour le diplome d'etat De docteur en medecine. Sous la direction de Docteur Nicolas BACLET. P48.2015.**

**71. SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / RÉPIAS / Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé / Mission Spares, résultats 2018 / Partie 1 - Consommation d'antibiotiques. P37.**

**72. Giacomelli A., Ridolfo A.L., Oreni L., Vimercati S., Albrecht M., Cattaneo D., Rimoldi S.G., Rizzardini G., Galli M., Antinori S. Consumption of antibiotics at an italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: were all antibiotic prescriptions appropriate? Pharmacol. Res. 2021;164**

**73. Nestler M., Godbout E., Lee K., Kim J., Noda A.J., Taylor P., Pryor R., Markley J.D., Doll M., Bearman G., Stevens M.P. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2020;1-3**

**74. Srinivasan A. 2021. Antibiotic Resistance (AR), Antibiotic Use (AU), and COVID-19.**

**75. H. Junot , C. Méloni , A. Bleibtreu , A. Robert  
GH Pitié-Salpêtrière Charles-Foix. Impact de la pandémie COVID-19 sur les consommations hospitalières en antibiotiques, étude monocentrique d'un ESR métropolitain. 21es Journées nationales d'infectiologie / Médecine et maladies infectieuses 50 (2020) S31-S199**

**76. Tat Ming Ng , chaussette Hoon Tan , Shi Thong Heng , Hui Lin Tay , Min Yi Yap , Boon Hou Chua , Christine B. Teng , David C. Lye , et Tau Hong Lee. Effets de la**

pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) sur la prévalence et la prescription d'antimicrobiens dans un hôpital tertiaire à Singapour. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 ; 10 : 28.

77. Ana Belen Guisado-Gil , Carmen Infante-Domínguez , Germán Peñalva , Julia Praena , Cristina Roca, María Dolores Navarro-Amuedo , Manuela Aguilar-Guisado , Nuria Espinosa-Aguilera 1, Manuel Poyato-Borrego, Nieves Romero Rodríguez, Teresa Aldabó, Sonsoles Salto-Alejandro, Maite Ruiz-Pérez de Pipaón , José Antonio Lepe , Guillermo Martín-Gutiérrez, María Victoria Gil-Navarro, José Molina , Jerónimo Pachón, José Miguel Cisneros ,and On behalf of the PRIOAM Team. Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Consumption and Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections. *Antibiotics* 2020, 9, 816.

78. Bruno Gonzalez-Zorn. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. Letter to the Editor / *Clinical Microbiology and Infection* 27 (2021) 646-647.

79. Chabaud A, Jouzeau A, Dugravot L, Péfau M, Couvé-Deacon E, Martin C, et al., pour la mission Spares. Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes en établissement de santé. Données Spares 2020. *Bull Epidemiol Hebd*. 2021; (18-19):342-50. P 349

80. Cristófer Farias da Silva, Caroline Deutschendorf, Fabiano Márcio Nagel, Camila Hubner Dalmora, Rodrigo Pires dos Santos, and Thiago Costa Lisboa. Impact of the pandemic on antimicrobial consumption patterns. *Infection Control & Hospital Epidemiology* (2020), 1-3

81. Abelenda-Alonso G, et al. Prescription d'antibiotiques pendant la pandémie de COVID-19 : un schéma biphasique. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020. 30 juillet.

82. Grau, S.; Echeverria-Esnal, D.; Gómez-Zorrilla, S.; NavarreteRouco, M.E.; Masclans, J.R.; Espona, M.; Gracia-Arnillas, M.P.; Duran, X.; Comas, M.; Horcajada, J.P.; et al. Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Antibiotics* 2021, 10, 132. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020132>

83. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Mph B., Leung V., Soucy J.-P.R., Westwood D., Daneman N., Macfadden D.R., Langford Pharmd B.J., et coll. Antibiotic prescribing in

patients with COVID-19: Rapid review and meta-analysis. Clin. Microbiol. Infecter. 2020; 10

**84.** Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020. Synthèse. Novembre 2021. Santé publique France, 22 p. ISBN : 979-10-289-0747-1 ISBN-Net : 979-10-289-0746-4

**85.** He X., Lau E.H.Y., Wu P., Deng X., Wang J., Hao X. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020; 26:672-675. Erratum dans: Nat Med 2020;26:1491-3.

**86.** CClin Paris-Nord. Surveillance des bactéries multirésistantes (hors Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Rapport des résultats 2009, 2010.2014

**87.** Dr Jean CARLET et Pierre LE COZ. TOUS ENSEMBLE, SAUVONS LES ANTIBIOTIQUES. Juin 2015. 44p

**88.** Pitout JD. The latest threat in the war on antimicrobial résistance Lancet infectious disease 2012 ; 10 :578-9.